

Beş alfa redüktaz inhibitörlerinin cinsel fonksiyon üzerine etkileri

Uzm. Dr. Akın Soner Amasyalı, Dr. Alper Nesip Manav
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat glandındaki stromal ve glandüler elemanların hiperplazisi sonucu ortaya çıkan histopatolojik bir tanıdır (1). Mesane çıkım obstrüksiyonuna neden olan prostat büyümesi alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) oluşmasına sebep olmaktadır (2). Bu etki, prostat kapsülü ve mesane boynunda yer alan düz kaslardaki adrenerjik aktiviteye bağlı oluşan düz kas kontraksiyonunun üretra üzerine yaptığı bası ile dinamik komponent ve prostat kitlesinin artışına bağlı oluşan tıkanıklık ile oluşan statik komponent beraberliği ile oluşmaktadır (3).

AÜSS prevalansı yaşla beraber artar ve erişkinlerde sık gözlenen ürolojik şikayetlerdendir (4). Öyle ki 60 yaş ve üzeri erkeklerin en az %50'sinde, 85 yaş ve üzeri erkeklerin en az %90'ında BPH saptanmaktadır (5). BPH'nın medikal tedavisinde dinamik komponent için alfa blokerler, statik komponenti için ise 5 alfa redüktaz inhibitörleri (5ARI) kullanılmaktadır. Özellikle prostat hacmi 40 cc ve üzeri olan olgularda 5ARI tedaviye eklenmektedir. Minimum tedavi süresi olarak 6–12 ay önerilmektedir. BeşARI prostat epitelial hücrelerinde apoptozisi indükleyerek bu süreç sonunda prostat hacminde %18–28, prostat spesifik antijen seviyesinde ise %50'ye varan azalmaya sebep olmaktadır (6).

Yaşla beraber sıklığı artan bir diğer ürolojik hastalık grubu ise cinsel disfonksiyondur ve sıklıkla semptomatik BPH'lı erkelerde görülmektedir (7). Cinsel disfonksiyon, tatmin edici cinsel performans için yeterli ereksiyonu sağlayamama veya bunu koruyamama olarak tanımlanan erektil disfonksiyon (ED), ejakülator refleksdeki bir problemi düşündüren ejakülatuar disfonksiyon (EjD) ve azalmış libido kavramlarını bir arada içeren durumdur (8). Bu yazı 5ARI'nın söz konusu bu 3 cinsel parametre üzerine etkisini araştıran çalışmaların derlemesinden oluşmaktadır.

Erektil disfonksiyon

Testosteronun gerek prostat gerek penisin anatomik ve fonksiyonel işlevleri için gerekli olduğu bilinmektedir

(9). Testosteron, 5 alfa redüktaz enzimi tarafından prostat içinde aktif olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür (10). Beş alfa redüktaz enziminin 3 adet subtipi vardır. Tip 2 izoenzimi primer olarak prostatta bulunurken tip 1 vücutta daha yaygın bulunmaktadır. Son yıllarda keşfedilen tip 3'ün ise düz kas ve prostat gibi androjen bağımlı dokuların dışında beyin, kalp ve diğer organlarda da olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tip 3 reseptörün ileri evre prostat kanserinde rol oynadığı da bildirilmiştir (11,12). Klinik kullanım için hali hazırda bulunan iki preparattan finasterid sadece tip 2, dutasterid ise tip 1 ve tip 2 inhibitörüdür. Beş alfa redüktaz enzimi inhibisyonu ile serum DHT düzeyi finasterid ile %70, dutasterid ile %90–95'e kadar düşmektedir. Testosterondan daha potent olan DHT seviyesini azaltmak beraberinde yan etkileri de getirmektedir (11).

Penis korpus kavernozumunda DHT'un nitrik oksit (NO) ve nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonu için oldukça önemli olduğu bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada kastrasyon yapılan ratlara testosteron verilmesi ile ereksiyon fonksiyonunda düzelme olduğu, kastrasyon + testosteron + finasterid verilen ratlarda fonksiyonların tam olarak geri dönmediği, kastrasyon + DHT + finasterid verilen grupta ise geri döndüğü ortaya konulmuştur (13,14). Bu çalışmada finasteridin kavernoöz sinirin elektriksel stimülasyonu sonrası korpus kavernozumun yanıtında azalmaya neden olmadığı saptanmıştır. Bu durum ereksiyon mekanizmasının tek bir yolak vasıtası ile başlamadığı ile açıklanmıştır. Birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmekle beraber 5ARI kullanılmasıyla ED oranlarının %15.8'e kadar çıktığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Finasterid ve dutasteridin ereksiyon fonksiyonu üzerine negatif etkileri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (15–17). BPH için 5ARI monoterapi tedavisi alan 378 vakanın 5 yıl izlendiği retrospektif bir çalışmada ise hastalarda ED, EjD, libido kaybı ve memelerde hassasiyet değerlendirilmiş ve dutasteridin finasteridten daha fazla yan etki potansiyeline sahip ol-

duğu saptanmıştır ($p<0.01$) (18). Ayrıca 6460 vakalık bir derlemede dutasterid kullanımının cinsel fonksiyon bozukluğu major yan etki olarak saptanmış olup plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.00001$) (19).

Azalmış libido

Libido kaybı sıklığı 5 ARI kullanımı sonrası en yüksek %23,6 olarak bildirilmiştir (20). Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte bazı hipotezler ortaya atılmıştır. 5 ARI'nın sadece testosteronun DHT'a dönüşümünü değil aynı zamanda progesteron ve deoksikortikosteronun fizyolojik açıdan önemli nörosteroidlere dönüşümünü de engellemektedir. Finasteridin kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde nörosteroidler olarak bilinen androjenlerin yapımını bozduğu, bu androjenlerin de depresyon ve cinsel arzu ile orgazmda önemli olduğu bilinmektedir (21,22). Ayrıca 5ARI kullanan olguların %48–75'inde, santral sinir sistemi üzerine etkileri nedeniyle depresif semptomların ve intihar düşüncelerinin arttığı gösterilmiştir. Özellikle amigdala ve hipotalamusta bulunan androjen reseptörlerinin orgazm ve arzu açısından önemli olduğu ve 5ARI grubunun bu yapıları bozabileceği belirtilmiştir. Nöronlar, astrosit ve glial hücrelerin gelişim ve fonksiyonları için de androjenlerin ve dolayısı ile 5ARI'nın önemli olduğu bildirilmektedir (23). Bu nörosteroidlerin duygu durumu, uyku, anksiyete, hafıza ve cinsel fonksiyonlarda görevli olduğu daha önce bildirilmiştir (24,25). Bununla ilişkili olarak yapılan bir çalışmada finasterid grubunda nörosteroid düzeyinin beyin omirilik sıvısında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur (26). Cinsel istek ve orgazmın beyinde şekillendiği kabul edildiğine göre 5ARI'nın cinsel fonksiyonları kognitif yönden etkilemesi beklenebilmektedir. Ancak bu hipotezin geçerli olabilmesi için patofizyolojiyi açıklayan başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ejakülatuar disfonksiyon (EjD)

Beş ARI kullanımı ile cinsel fonksiyon bozukluğu tanımının bir diğer komponenti olan ejakülatuar disfonksiyon da görülmektedir. Beş ARI kullanan olgularda EjD'nin %16.3'e varan oranlarda görüldüğü bilinmektedir (21). Güncel metaanaliz verilerine göre 5ARI kullananlarda en az %3 oranında EjD saptanmıştır (27). Daha önce yapılan MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) çalışmasının uzun dönem takip sonuçlarının yayınlandığı

güncel makalede 1 yıllık takipte erektil fonksiyonda, ejakülasyon fonksiyonunda ve tüm cinsel değerlendirmede finasterid/doksazosin kombinasyon tedavisinin plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bozulma gözlemlenmiş ve en belirgin etkinin ejakülasyon fonksiyonu üzerine olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada 4 yıllık takip sonunda ejakülasyon disfonksiyonunun finasterid alan gruplarda devam ettiği bildirilmiştir (28). Cochrane verilerine göre 5ARI plaseboya göre 3 kat fazla EjD'ye neden olduğu ve bunun zamanla (<1 vs >1 yıl) gerilemediği gösterilmiştir (29). Ayrıca Gacci ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde finasterid ile dutasterid arasında EjD açısından fark olmadığı, alfa bloker ile kombine edildiğinde monoteraplere (tek başına alfa bloker veya tek başına 5 ARI) göre EjD açısından 3 kat artmış riske sahip olduğunu saptamışlardır (27).

Kombinasyon tedavisi

Kombinasyon tedavisi BPH için alfa bloker ve 5ARI'nın birlikte kullanımını içermektedir. MTOPS çalışmasında kombinasyon tedavisinin faydası gösterildikten sonra popülaritesi artmıştır (30). Tamsulosin dutasterid kombinasyonu ile yapılan CombAT çalışmasında kombinasyon tedavi gruplarında cinsel yan etkilerin monoterapi gruplarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (31). Bu etkiye daha çok 5ARI'nın neden olduğu bildirilmiştir. Yan etkilerden ED, azalmış libido ve EjD MTOPS çalışmasında finasterid içeren kombinasyon grubunda istatistiksel olarak daha fazla iken CombAT çalışmasında istatistiki anlamlılık bulunmamıştır. Güncel bir metaanalizde Gacci ve arkadaşları EjD kombinasyon grubunda hem yalnız alfa bloker grubuna göre (OR=3.75), hem de yalnız 5ARI grubuna göre (OR=2.76) daha fazla gözlemlendiğini göstermişlerdir (27).

Nosebo etki

Mondaini ve arkadaşlarının çalışmasında finasterid kullanan olguların bir kısmını cinsel yan etkileri açısından bilgilendirilmiş ve bilgilendirilen grupta cinsel yan etkilerin daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu gözlemlerini "nosebo etki" olarak adlandırmışlardır (21). Erdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5ARI kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan cinsel yan etkilerin sıklıkla ilk yılda görüldüğü, ikinci yıldan sonra ortaya çıkan cinsel yan etkilerin ise plasebodan farklı olmadığı tespit edilmiştir. Ek olarak 5ARI kullanımının 4. yılından sonra cinsel yan etki-

Tablo 1. 5 ARI'ları içeren çift kör randomize placebo kontrollü çalışmalar. Welliver ve arkadaşlarından uyarlanmıştır (11).

Tedavi	Hasta (ilaç% / placebo%)	ED (ilaç% / placebo%)	Libido kaybı (ilaç% / placebo%)	EjD. (ilaç% / placebo%)
Dutasterid (17)	126/127	0/1	2 /0	—/—
Dutasterid (38)	60/59	11/3	4 /2	—/—
Dutasterid (39)	2.166/2.158	1.7 /1.2	0.6 /0.3	0.5 /0.1
Dutasterid (36)	4.105/4.126	9 /5.7	3.3 /1.6	1.4 /0.2
Dutasterid (1 yıl) (40)	1510/1441	6%/3%	3.7 /1.9	1.8 /0.7
Dutasterid (2 yıl) (40)	1510/1441	1.7 /1.2	0.6 /0.3	0.5 /0.1
Finasterid (41)	1.577/1.591	6.6 /4.7	4 /2.8	2.1 /0.6
Finasterid (1 mg) (42)	779/774	1.4 /0.9	1.9 /1.3	1 /0.4
Finasterid (1 mg) (43)	133/123	0.75 /0	1.5 /1.6	0 /0.8
Finasterid (1 mg) (44)	286/138	3.8 /0.7	4.9 /4.4	2.8 /0.7
Finasterid (45)	1.759/583	5.6 /2.2	2.9 /1	2.1 /0.5
Finasterid (38)	55/59	11/3	13 /2	—/—
Finasterid (46)	547/558	4.8/1.8	3.8 /2.3	3.1 /1.1
Finasterid (30)	768/737	4.5 /3.3	2.4 /1.4	1.8 /0.8
Finasterid (47)	1.736/579	8.1 /3.8	5.4 /3.3	4.0 /0.9
Finasterid (48)	9.423/9.457	67.4 /61.5	65.4 /59.6	67.4 /61.5
Finasterid (16)	1.524/1.516	5.1 /5.1	2.6 /2.6	0.2 /0.1
Finasterid (49)	297/300	3.4 /1.7	4.7 /1.3	4.4 /1.7
Finasterid (50)	310/303	15.8 /6.3	10 /6.3	7.7 /1.7

ED: Erektile disfonksiyon; EjD: Ejakülatuar disfonksiyon.

lerin görülmediğini bildirmişlerdir (23). Fakat 5ARI tedavisi bırakılmasından sonra cinsel yan etkilerin ancak %50 oranında gerilediği başka çalışmalardan anlaşılmaktadır (15). Semptomların gerilemediği olgularda cinsel yan etkiler 3 aydan 6 yıla kadar değişen sürelerde kalıcı olabilmektedir. Bu durum Öztekin ve arkadaşları tarafından yapılan hayvan modeli bir çalışmada farmakolojik ajanlar ve elektriksel uyarılar verilerek korpus kavernozumun yanıtı ile gösterilmiştir (32). Ayrıca erkek tipi alopesi için FDA onayı olan 1 mg finasterid tedavisinde düşük doza rağmen kalıcı cinsel yan etkiler olabileceği vurgulanmıştır. Di Loreto ve arkadaşlarının alopesi nedeniyle kronik finasterid kullanan hastalar ile yaptıkları, kronik 5ARI kullanımının moleküler etkilerinin kanıtlandığı çalışmada prepisyum dokusunda androjen reseptör miktarının azaldığı saptanmış olup hastalarda penil/prepusyal hiposensitivite olduğu saptanmıştır (33).

Kaynaklar

1. Bartsch G, Müller HR, Oberholzer M, Rohr HP. Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and benign prostatic hyperplasia. *J.Urol.* 1979 Oct;122(4):487-491.
2. Martin SA, Haren MT, Marshall VR, Lange K, Wittert GA. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J. Urol* 2011;

Sonuç

Beş ARI BPH'ya bağlı AÜSS için kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Bu hasta grubunda üriner sistem enfeksiyonu ve akut üriner retansiyon riskini minimize etmesinin yanında BPH'ya bağlı cerrahi gereksinimini de azaltmaktadır. BPH'ya bağlı semptomu olan hastalarda hayat kalitesini artırdığı gösterilmiştir (34). Ancak 5ARI'nın potansiyel ve ciddi yan etkilerinin olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Tablo 1). Libidonun azalması veya kaybı, ED, EjD, negatif kardiyovasküler olay potansiyeli, depresyon ve hala tartışmalı bir konu olan yüksek dereceli prostat kanser gelişimi bu yan etkiler arasında sayılmaktadır (35,36). Bu yan etkiler yatkınlığı olan veya predispozan faktörlere sahip kişilerde zararlı olabilmekte, genç hastalarda kalıcı veya irreversible olabilmektedir (37). Ürologlar finasterid ve dutasteridin bu yan etkileri hakkında dikkatli olmalı ve tedaviye başlamadan önce bu bilgilerin hastayla paylaşılması konusunda daha özen göstermelidirler.

- 29(2): 179-184.
3. Aktaş A, Çevik İ. Benign Prostat Hiperplazisi. Temel Üroloji Kitabı. Editörler: Anafarta K, Bedük Y, Ankan N. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara. 2007;855-860.
 4. Kupelian V, Wei JT, O'Leary MP, Kusek JW, Litman HJ, Link CL, McKinlay JB. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med* 2006; 166(21):2381-2387.
 5. Roehrborn CG. *Campbell's Urology*. 10. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 2570-2611.
 6. Pinsky MR, Gur S, Tracey AJ, Harbin A, and Hellstrom WJG. The effects of chronic 5- α -reductase inhibitor (dutasteride) treatment on rat erectile function. *J Sex Med* 2011;8:3066-3074.
 7. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000; 12: 305-311.
 8. Rosen RC, Guiliano F, Carson C. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2005; 47: 824-837.
 9. Saad F, Grahl AS, Aversa A, Yassin AA, Kadioglu A, Moncada I, Eardley I. Effects of testosterone on erectile function: implications for the therapy of erectile dysfunction. *BJU Int*. 2007;99(5): 988-992.
 10. Zhang MG, Wu W, Zhang CM, Wang XJ, Gao PJ, Lu YL, Shen ZJ. Effects of oral finasteride on erectile function in a rat model. *J Sex Med*. 2012;9(5): 1328-1336
 11. Welliver C, Butcher M, Potini Y, McVary KT. Impact of alpha blockers, 5-alpha reductase inhibitors and combination therapy on sexual function. *Curr Urol Rep*. 2014 Oct;15(10):441.
 12. Godoy A, Kawinski E, Li Y, Oka D, Alexiev B, Azzouni F, et al. 5alpha-reductase type 3 expression in human benign and malignant tissues: a comparative analysis during prostate cancer progression. *Prostate*. 2011;71:1033-1046.
 13. Narayan P, Evans CP, Moon T. Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2003;170(2 Pt 1): 498-502.
 14. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LW, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, Russell D, Tindall D. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2004. 172(4 Pt 1): p. 1399-1403.
 15. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*, 2007. 29(1): p. 17-25.
 16. Gormley GJ, Stoner E, Bruskwitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327(17): 1185-1191.
 17. Na Y, Ye Z, Zhang S; Chinese Dutasteride Phase III Trial (ARIA108898) Study Group. Efficacy and safety of dutasteride in Chinese adults with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study with an open-label extension. *Clin Drug Investig*. 2012;32(1): 29-39.
 18. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, Scofield S, Te AEA. 5-year retrospective analysis of 5 α -reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract*. 2012;66(11): 1052-1055.
 19. Xiao-Jun Wu, Yi Zhi, Ji Zheng, Peng He, Xiao-zhou Zhou, Wei-bing Li, and Zhan-song Zhou. Dutasteride on Benign Prostatic Hyperplasia: A Meta-analysis on Randomized Clinical Trials in 6460 Patients. *Urology*. 2014 Mar;83(3):539-543.
 20. Atılğan D, Yaşar A, Erdemir F, Parlaktaş BS, Uluocak N, Fırat F. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Kullanılan Dört Alfa blokör Ajanın Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *J Clin Anal Med*. 2011;2(2): 27-31.
 21. Mondaini N, Gontero P, Giubilei G, Lombardi G, Cai T, Gavazzi A, Bartoletti R. Finasteride 5 mg and sexual side effects: how many of these are related to a nocebo phenomenon? *J Sex Med*. 2007;4(6): 1708-1712.
 22. Caruso D, Abbiati F, Giatti S, Romano S, Fusco L, Cavaletti G, Melcangi RC. Patients treated for male pattern hair with finasteride show, after discontinuation of the drug, altered levels of neuroactive steroids in cerebrospinal fluid and plasma. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;146:74-79.
 23. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom WJ. 5-alpha reductase inhibitors and erectile dysfunction: the connection. *J Sex Med*. 2008;5(12): 2917-2924.
 24. Dubrovsky BO. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:169-192.
 25. Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA(A) receptor. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:565-575.
 26. Melcangi RC, Caruso D, Abbiati F, Giatti S, Calabrese D, Piazza F, et al. Neuroactive steroid levels are modified in cerebrospinal fluid and plasma of post-finasteride patients showing persistent sexual side effects and anxious/depressive symptomatology. *J Sex Med*. 2013;10:2598-2603.
 27. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. 2014;11: 1554-1566.
 28. Fwu CW, Eggers PW, Kirkali Z, McVary KT, Burrows PK, Kusek JW. Change in sexual function in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia associated with long-term treatment with doxazosin, finasteride and combined therapy. *J Urol*. 2014 Jun;191(6):1828-1834.
 29. Tacklind J, Fink HA, Macdonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2010;(10):CD006015
 30. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole Jr GL, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349:2387-2398.
 31. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010;57:123-131.
 32. Öztekin ÇV, Gur S, Abdulkadir NA, Lokman U, Akdemir AÖ, Cetinkaya M, and Hellstrom WJG. Incomplete recovery of erectile function in rat after discontinuation of dual 5-alpha reductase inhibitor therapy. *J Sex Med* 2012;9:1773-1781.
 33. Di Loreto C, La Marra F, Mazzon G, Belgrano E, Trombetta C, et al. (2014) Immunohistochemical Evaluation of Androgen Receptor and Nerve Structure Density in Human Prepuce from Patients with Persistent Sexual Side Effects after Finasteride Use for Androgenetic Alopecia. *PLoS One*. 2014 Jun 24;9(6):e100237.
 34. Bechis SK, Otsetov AG, Ge R, Olumi AF. Personalized medicine for the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2014 Jul;192(1):16-23.
 35. Traish AM, Mulgaonkar A, Giordano N. The dark side of 5 α -reductase inhibitors' therapy: sexual dysfunction, high Gleason grade prostate cancer and depression. *Korean J Urol*. 2014 Jun;55(6):367-379.
 36. Andriole GL, Bostwick DG, Brawer OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-1202.
 37. Irwig MS. Persistent sexual and nonsexual adverse effects of finasteride in younger men. *Sex Med Rev* 2014;2:24-35.
 38. Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by Dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2179-2184
 39. Debruyne F, Barkin B, van Erps P, Reis M, Tammela T, Roehrborn C. Efficacy and safety of the long-term treatment with the dual 5alpha-reductase inhibitor Dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2004;46:488-495.
 40. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole GL. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60:434-441.
 41. Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology*. 1998;51: 677-686.
 42. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39: 578-589.
 43. Leyden J, Dunlap F, Miller B, Winters P, Lebwohl M, Hecker D, et al. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:930-937.
 44. Whiting DA, Olsen EA, Savin R, Halper L, Rodgers A, Wang L, et al. Male Pattern Hair Loss Study Group. Efficacy and tolerability of finasteride 1 mg in men aged 41 to 60 years with male pattern hair loss. *Eur J Dermatol*. 2003;13:150-160.
 45. 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: 956–969.
46. Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB, Romas NA, Boake R, Lieber M, et al. Long-term 6-year experience with Finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2003;61:791–796.
47. 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;19:243–258.
48. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:214–215.
49. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole GL, Lieber M, Holtgrewe L, 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;338:557– 563.
50. Nickel J, Curtis MD, Fradet Y, Boake R, Pommerville PJ. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *Can Med Assoc J.* 1996;155:1251–1259.