



**T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ORAL 5-ALFA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİNİN  
RAT MODELİNDE EREKTİL FONKSİYON VE  
PENİL MORFOLOJİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Şahin KILIÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT  
2015**



**T.C.**  
**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÜROLOJİ ANABİLİM DALI**

**ORAL 5-ALFA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİNİN**  
**RAT MODELİNDE EREKTİL FONKSİYON VE**  
**PENİL MORFOLOJİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Şahin KILIÇ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Fikret ERDEMİR**

**TOKAT**

**2015**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen başta Gaziosmanpaşa Üniversitesi Üroloji AD Başkanımız Prof. Dr. Bekir Süha PARLAKTAŞ olmak üzere, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, güçlü akademik yönü ile tüm asistanlara çalışma şevki aşılayan tez hocam sayın Prof. Dr. Fikret ERDEMİR'e, klinik ve cerrahi eğitimim sırasında yardımlarını benden esirgemeyen anabilim dalımızın değerli öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Nihat ULUOCAK'a, uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, deneyimlerini benden esirgemeyerek temel eğitimime önemli katkılarda bulunan anabilim dalımızın değerli öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Doğan ATILGAN'a, uzmanlık eğitimim sırasında beraber çalışmaktan zevk duyduğum arkadaşlarım Dr. Yusuf GENÇTEN ve Dr. Engin KÖLÜKÇÜ'ye, tüm Üroloji Anabilim Dalı çalışanlarına, ayrıca patolojik incelemeler esnasında yardımlarından dolayı Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Akgül ARICI'ya, biyokimyasal değerlendirmeler esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Öğr. Gör. Dr. İsmail BENLİ'ye, çalışmanın istatistiklerini gerçekleştiren Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğr. Gör. Yunus Emre KUYUCU'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak mutluluk kaynağım olan çocuklarıma, desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili eşim Fatma SAKINCI KILIÇ'a ve aileme teşekkür ediyorum.

**Dr. Şahin KILIÇ**

**2015**



## ÖZET

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve erektil disfonksiyon (ED), 50 yaş üzeri erkeklerin %50'sinden fazlasını etkileyen ürolojik patolojilerdir. Klinik çalışmalarda BPH tedavisinde kullanılan 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin (5ARİ) %0.8-15.8 oranlarında ED'ye neden olduğu bildirilmektedir. Ancak deneysel hayvan çalışmalarının sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Çalışmamızda rat modeli kullanılarak, 5ARİ tedavisine ilişkin ED mekanizmalarının araştırılması amaçlandı.

Otuz adet Wistar Albino türü erkek rat kontrol (n=10), finasterid (4.5 mg/kg/gün oral gavaj ile, n=10) ve dutasterid (0.5 mg/gün oral gavaj ile, n=10) gruplarına randomize edildi. İki aylık tedavi sonrası kavernoza sinir stimülasyonu ile erektil yanıtlar ölçüldü. Santral venöz kan alınmasını takiben tüm ratlara prostatektomi ve penektomi yapıldı.

Erektil yanıtlar 5ARİ (finasterid ve dutasterid) gruplarında kontrol grubuna göre azalmış izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Serum testosteron (T) konsantrasyonları tedavi gruplarında yüksek idi. Tüm gruplar arasında serum dihidrotestosteron (DHT), luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) konsantrasyonları açısından anlamlı fark saptanmadı. İmmünohistokimyasal çalışmalar sonucunda tedavi gruplarında (dutasterid grubunda daha belirgin) artmış kavernoza dokularında kollajen birikimi ve prostat epitelyal dokularda belirgin atrofik değişiklikler izlendi.

Sonuç olarak, 5ARİ'nin prostat epitelyal dokularda belirgin atrofik değişikliklere ve penil kavernoza dokularda belirgin kollajen birikimine neden olmasına ilave olarak, penil kavernoza basınçlar üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmasada olumsuz etkisi olduğu görüldü. 5ARİ'ler BPH tedavisinde oldukça etkili ilaçlar olmasına rağmen, rat kavernoza doku çalışmalarında gösterildiği kadarıyla, erektil fonksiyon üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptirler. 5ARİ'nin yan etki profillerinin, yaptıkları doku değişikliklerinin ve kavernoza basınç üzerine etkilerinin daha net ortaya konulabilmesi için gelecekte geniş olgu sayısına sahip prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** Benign prostat hiperplazisi, erektil disfonksiyon, 5-alfa redüktaz inhibitörleri, finasterid, dutasterid

**Destekleyen kurumlar:** GOÜ-BAP 2013/34

## ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia (BPH) and erectile dysfunction (ED) are the urological disorders that affect more than 50% of men over the age of 50 years. Clinical trials report the rates of erectile dysfunction by using 5-alpha reductase inhibitors (5ARI) for treatment BPH to be between 0.8%-15.8%. But there are limited experimental animal data available. The aim of this study was to investigate the mechanisms of ED related to 5ARI therapy using a rat model.

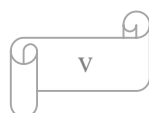
Thirty male Wistar Albino rats were randomized into control (n=10), finasteride (4.5 mg/kg/day by oral gavage, n=10) and dutasteride (0.5 mg/rat/day by oral gavage, n=10) groups. After two months of treatment, erectile response was measured using cavernosal nerve stimulation. After the central venous blood draw, prostatectomy and penectomy were performed.

In vivo erectile responses decreased in the 5ARI (finasteride and dutasteride) groups compared to the control group were observed but were not statistically significant. Serum testosterone (T) concentrations were highest in treatment groups. There was no significant difference in the serum dihydrotestosterone (DHT), luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) concentration between all groups. Immunohistochemical studies demonstrated increased collagen deposition of cavernosal tissues and atrophic changes in the prostate epithelial tissues (the more prominent in dutasteride group) in the treatment groups.

In conclusion, prominent atrophic changes in the prostate epithelial tissues and prominent collagen deposition in the penile cavernous tissues caused by 5ARI were detected. Although not statistically significant, 5ARI were observed that the negative effect on penile cavernous pressure. Although 5ARI are highly effective drugs in the treatment of BPH, as far as it was shown in the rat cavernous tissue studies, they have a negative effect on erectile function. It could be said that future prospective, randomized projects with a number of large cases are needed to explore the 5ARI's side effect profiles, the changes they made on tissues, the effects on the intracavernosal pressures.

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, 5-alpha reductase inhibitors, finasteride, dutasteride

**Supported by:** GOU-BAP 2013/34



## İÇİNDEKİLER

Sayfa	
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Penis Anatomisi	2
2.2. Ereksiyon Fizyolojisi	5
2.3. Erektıl Disfonksiyon	7
2.4. Prostat Anatomisi	16
2.5. Benign Prostat Hiperplazisi	18
2.6. 5 Alfa Redüktaz İnhibitörleri	25
2.7. Çalışmanın Amacı	34
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	35
3.1. Ratlar ve 5ARİ Uygulaması	35
3.2. Penil Kavernoza Basınç Ölçümü	36
3.3. Biyokimyasal Ölçümler	39
3.4. Patolojik Değerlendirme	39
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	39
4. BULGULAR	40
4.1. Penil kavernoza Basınçlar	40
4.2. Serum Hormon Düzeyleri	42
4.3. Penis Morfolojisi	45
4.4. Prostat Morfolojisi	48
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
7. KAYNAKLAR	60

## KISALTMALAR

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri  
Ach: Asetilkolin  
AMP: Adenozin monofosfat  
AÜR: Akut üriner retansiyon  
AÜSS: Alt üriner sistem semptomları  
BH4: Tetrahidrobiyopterin  
BOS: Beyin omurilik sıvısı  
BPH: Benign prostat hiperplazisi  
Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum  
cAMP: Siklik adenozin monofosfat  
cGMP: Siklik guanozin monofosfat  
DHT: Dihidrotestosteron  
EAU: Avrupa Üroloji Derneği  
ED: Erektile disfonksiyon  
EGF: Epidermal growth faktör  
ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay  
eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz  
FSH: Folikül Stimulan Hormon  
FDA: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi  
GTP: Guanozin trifosfat  
HE: Hematoksilen eozin  
HIFU: Yüksek şiddetli odaklanmış ultrason  
IIEF: Uluslararası cinsel işlev indeksi  
İKB: İntrakavernozal basınç  
K<sup>+</sup>: Potasyum  
LH: Luteinizan Hormon  
LHRH: Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon  
M: Muskarinik reseptör  
MMAS: Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması  
MPOA: Medial preoptik alan  
MSAM-7: Çok Uluslu Yaşlanan Erkek İzlem Çalışması

MT: Masson trikrom  
NE: Norepinefrin  
NHSLs: Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Araştırması  
NIH: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü  
nNOS: Nörojenik nitrik oksit sentaz  
NO: Nitrik oksit  
PCPT: Prostat Kanseri Önleme Çalışması  
PDE5: Fosfodiesteraz tip 5  
PDE5İ: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü  
PGE1: Prostaglandin E1  
PKG: Protein kinaz G  
Qmax: Maksimum idrar akış hızı  
SNP: Sodyum nitroprusid  
SR: Sarkoplazmik retikulum  
TGF- $\beta$ : Transforming growth faktör  
TUEV: Transüretal prostat elektrovaporizasyonu  
TUIP: Transüretal prostat insizyonu  
TULAP: Transüretal lazer prostatektomi  
TUNA: Transüretal iğne ablasyonu  
TUR-P: Transüretal prostat rezeksiyonu  
VKİ: Vücut kitle indeksi  
 $\beta$ -FGF: Basic fibroblast growth faktör  
5ARI: 5-alfa redüktaz inhibitörü

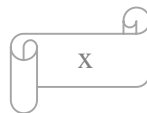


## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. Penisin kesitsel anatomisi	4
2. Penisin enine kesiti	5
3. Ereksiyon fizyolojisi	7
4. Prostatın kesitsel anatomisi	16
5. Prostat zonal anatomi	17
6. BPH gelişimi	22
7. Testosteron-DHT dönüşümü	26
8. Grupların ortalama İKB değerlerinin zamana göre değişimi	42
9. Grupların ortalama serum FSH düzeyleri	43
10. Grupların ortalama serum LH düzeyleri	44
11. Grupların ortalama serum testosteron düzeyleri	44
12. Grupların ortalama serum DHT düzeyleri	45

## TABLÖLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
1. Erektile disfonksiyon sınıflaması	10
2. Erektile disfonksiyon etiyojoloji	15
3. Finasterid veya dutasterid alan erkeklerde cinsel işlev bozukluğunu gösteren çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar	32
4. Finasterid kullanımı ile libido azalması ve ejakülasyon bozukluğu görülme oranları	33
5. Dutasterid kullanımı ile libido azalması ve ejakülasyon bozukluğu görülme oranları	33
6. Her bir voltajda kavernoza sinir elektrik stimülasyonu için maksimum intrakavernoza basınç değışimi ortalamaları	41
7. Gruplararası ortalama hormonal değerler	43
8. Penil kavernoza dokularda kollajen yoğunluğu derecelendirmesi	48



## RESİMLER

Resim	Sayfa
1. Penil kavernoza basıncölçer iğnesinin yerleştirilmesi	37
2. Çift kutuplu paslanmaz çelik kanca elektrodun kavernoza sınır etrafına yerleştirilmesi	37
3. Penil kavernoza basınç ölçme sistemi ve veri toplama ünitesi	38
4. Kavernoza sınır elektrik stimülasyonu ile İKB ölçümü	38
5. Kontrol grubuna ait penil kavernoza dokuda kollajen yoğunluğu	46
6. Finasterid grubuna ait penil kavernoza dokuda kollajen yoğunluğu	46
7. Dutasterid grubuna ait penil kavernoza dokuda kollajen yoğunluğu	47
8. Kontrol grubuna ait prostat dokusu	49
9. Finasterid grubuna ait prostat dokusu	49
10. Dutasterid grubuna ait postat dokusu	50

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Benign prostat hiperplazisi (BPH), 40 yaş üzeri erkeklerde üriner sistemde taş hastalıkları ve enfeksiyonlar ile birlikte en sık görülen üç patolojiden birini oluşturmaktadır (1). BPH gelişiminde aile hikayesi, androjenler, östrojenler, büyüme faktörleri ile stromal epitelyal ilişkinin önemli olduğu belirtilmektedir (2,3). İntrauterin dönemde 8. haftadan başlamak üzere testislerde Leydig hücrelerinden luteinizan hormon (LH) etkisi ile kolesterolden testosteron sentezlenir. Onuncu haftada testosteronun indüklemesi ile üretranın prostatik bölümündeki epitel çevre doku içine doğru dallanmaya başlar ve prostat bezinin kanallarını ve stromasını oluşturur. Testosteron prostat epitelyal hücreleri içerisine girerek 5-alfa redüktaz enzimi etkisi ile dihidrotestosteron (DHT)'a dönüştükten sonra nükleusta DNA sentezi ve hücre büyümesini uyararak prostatın gelişmesini sağlar (4). İleri yaş hastalığı olarak kabul edilen BPH'nın 40 yaş öncesi oldukça nadir olduğu bildirilirken, 50-55 yaş arası görülme oranının %30-40 ve 80 yaş üzeri görülme oranının ise %80-90 arasında değiştiği bildirilmektedir (2). Sıklığı bu kadar fazla olan BPH, kişilerin yaşam kalitelerini de bozmaktadır. BPH tedavisinde izlem, medikal tedaviler, transüretral prostat rezeksiyonu (TUR-P) ve termoterapi gibi minimal invaziv yaklaşımlar ile açık cerrahi yöntemler gibi yaklaşımlar bulunmaktadır (2,5). Medikal tedavi yöntemleri içerisinde prostat volümünün azaltılmasına yönelik verilen 5-alfa redüktaz inhibitörleri (5ARİ) ile periüretral bölgedeki düz kas tonusunun azaltılması ve buna bağlı olarak semptomların giderilmesinin hedeflendiği alfa blokör kullanımı bulunmaktadır (6,7).

5ARİ, DHT yapımını engelleyerek prostatın küçülmesini (6 aylık kullanımda yaklaşık olarak %30 oranında) sağlamaktadırlar. 5ARİ kullanılmasına bağlı olarak libido azalması, ejakülasyon bozukluğu ve erektil disfonksiyon (ED) görülebileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (7,8). Santral, hormonal ve periferik faktörlerin etkisiyle gerçekleşen ereksiyonda temel olay cinsel uyarı sonrası korpus kavernozumdaki düz kas elemanlarının relaksasyonunu takiben penisin kan ile dolmaya başlamasıdır (9). Bu mekanizmada testosteronun kavernoza yapının normal fonksiyonunu sürdürmesi için gerekli olduğu gösterilmiştir (10). ED, bir erkeğin en az altı ay süreyle cinsel performansa yetebilecek derecede bir penis ereksiyonunu sağlayamama ve/veya devam ettirememesi durumu olarak

tanımlanmaktadır (11). Prevalansı 40-70 yaş arasında %30-52 arasında olup 70 yaş üzerinde %80'lere kadar ulaşmaktadır. ED'nin etiolojisinde psikojenik, hormonal, nörojenik ve arteriyel patolojiler, iyatrojenik nedenler, sistemik ve kronik hastalıklar ile ilaçların rol oynadığı bilinmektedir (12). Beta blokerler, tiazid grubu diüretikler, karbonik anhidraz inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, digoksin ve kolestrol düşürücü ilaçlar gibi pek çok ilaç ED'ye neden olabilmektedir.

Literatürde çeşitli çalışmalarda 5ARİ'nin ED etiolojisi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte 5ARİ ve ED ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğunlukla klinik araştırmalardan oluştuğu ve kavernoza dokuları içine alan deneysel hayvan çalışmalarının son derece sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Bu amaçla çalışmamızda BPH tedavisinde sıklıkla kullanılan finasterid ve dutasterid gibi 5ARİ'nin ratlarda, penil kavernoza basınçlar, testosteron düzeyi ve penis dokusundaki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

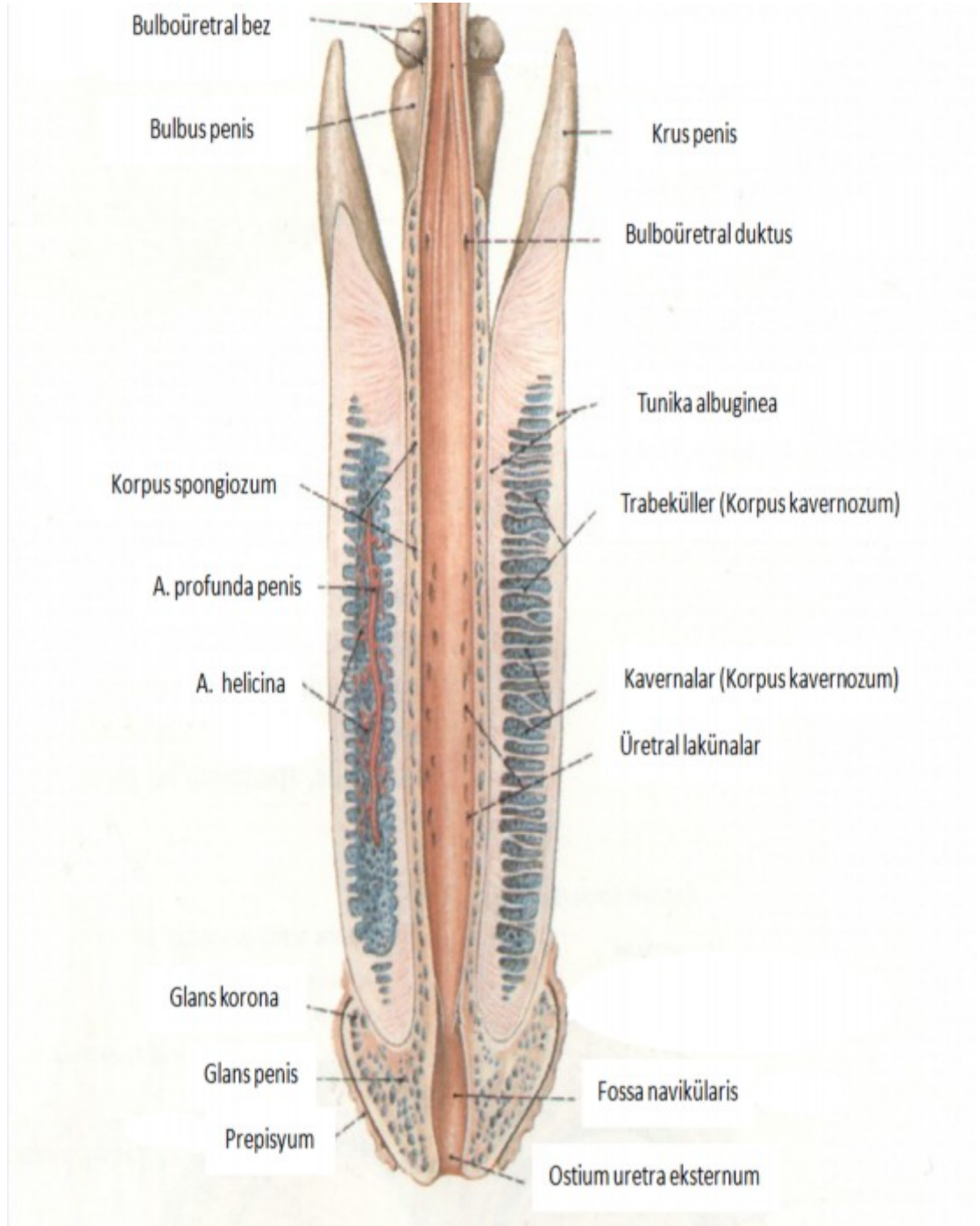
### **2.1. Penis Anatomisi**

Penis; perinede yer alan ve dıştan görülmeyen radiks penis ve serbest olarak skrotum üzerinde bulunan korpus penis olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Korpus penis, ereksiyonda kanla dolarak genişleme özelliğine sahip üç erektil oluşumun bir araya gelmesiyle şekillenir. Bunlar sağ ve sol korpus kavernoza ile bunlar arasındaki olukta yer alan korpus spongiozumdur. Kavernoza yapı radiks peniste ayrı ayrı; korpus penis boyunca yan yana bulunur. Kavernoza cisim penisin ereksiyonunu sağlayan temel yapıdır. Korpus kavernoza tunika albuginea isimli fibröz bir kılıfla kuşatılmıştır. Bu kılıftan iç kısımlara doğru uzanan trabeküller, yapının esas görünümü olan kavernoza boşlukları şekillendirir. Trabeküller fibröz doku, az sayıda elastik lifler ve düz kas liflerini içerirler. Kavernoza boşluklar içinde ise çok sayıda kan damarı bulunur. Kavernoza cismi kuşatan tunika albuginea yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakalıdır. Yüzeysel tabakayı oluşturan lifler longitudinal bir seyirle her iki korpus kavernoza birlikte sararlar. Derin tabakanın lifleri ise sirküler bir seyirle korpus kavernoza ayrı ayrı sarar ve ortada birleşerek penil septumu oluştururlar. Penil septum distale doğru tam olmayan, tarak

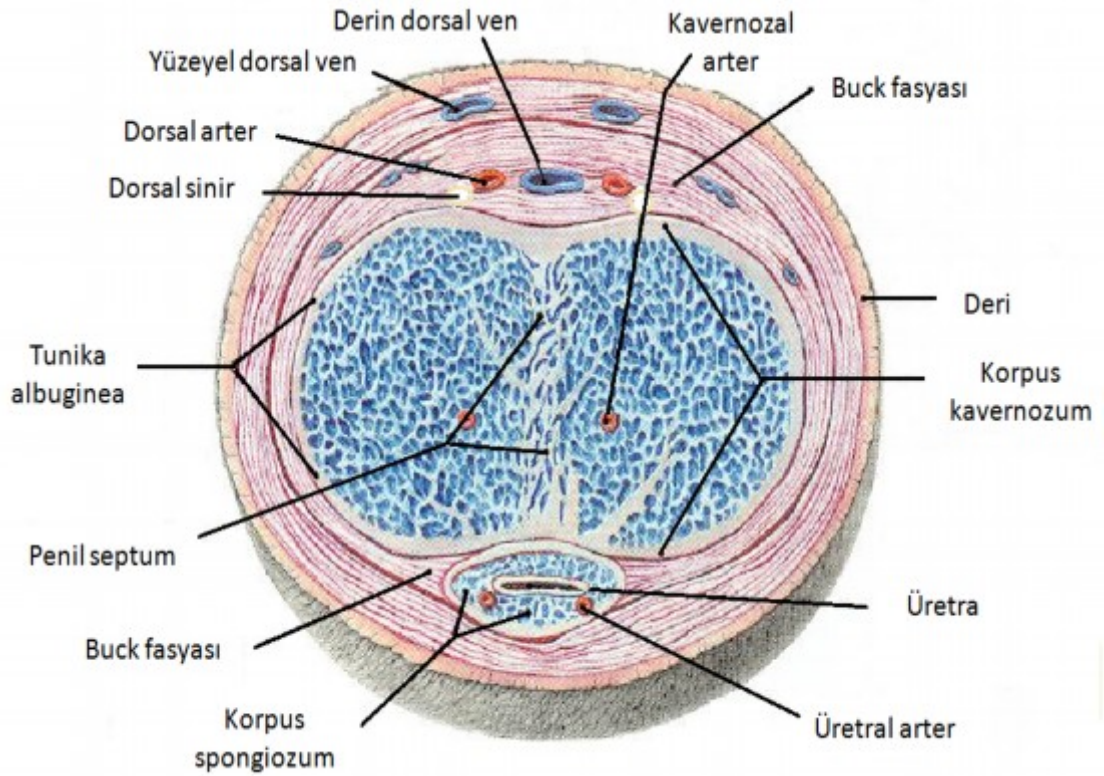
dişi gibi aralıklı bir görünümüne sahiptir. Kavernoöz cismi kuşatan tunika albuginea oldukça sağlam yapılıdır ve elastik değildir.

Korpus spongiozum, iki kavernoöz cisim arasında oluşan oluk içinde yer alır. Süngersi bir yapısı olmasına karşın ereksiyonda fazla rol oynamaz. Korpus spongiozumun uç bölümü konik şekilli bir genişleme gösterir. Genişleyen bu bölüm glans penis adını alır. Korpus spongiozum da dıştan tunika albuginea ile kuşatılmıştır. Bu kılıf elastik liflerden zengindir. Bu yapısı nedeniyle ereksiyondaki önemi düşüktür.

Buck fasyası penisin bu üç silindirik erektil yapılarını sarar. Penis, Buck fasyasının üzerinde içten dışa doğru; ince bir Colles fasyası, gevşek cilt altı dokusu ve cilt ile çevrilidir. Sinüzoidler endotel ile döşeli boşluklar olup gevşek bağ dokusu ve düz kas trabekülleri ile çevrili, nörolojik uyarılara hassas aktif kontraktıl birimlerdir. Glans penisin en uç noktasında üretranın dışa açıldığı ostium uretra eksternum bulunur. Penisin saran deri, glans çevresinde kıvrım yapar ve iki katlı, ucu serbest bir hal alır. Bu kıvrımlı deriye sünnet derisi adı verilir. Penis, internal pudental arterin dalları olan a. profunda penis, a. dorsalis penis, a. bulbi penis ve a. uretralis tarafından kanlanır. A. profunda penis kavernoöz cisimlerin beslenmesinin yanı sıra a. helicina isimli dalları vererek ereksiyonda rol oynar. Kavernoöz sinüzoidlerin dolmasını sağlayanlar bu kıvrımlı damarlardır. Penisin venöz drenajı ise v. profunda penis, v. dorsalis superfisialis penis ve v. dorsalis penis aracılığı ile internal pudental vene olur. Penis derisinin lenf akımı yüzeysel inguinal lenf nodlarının medial grubuna, derin yapılarınsı ise internal ilyak lenf nodlarına dökülür. Penis derisi ve glans penisten gelen duyuyu ileten sinir lifleri n. dorsalis penis yolu ile n. pudendusa katılırlar. Glans penisin parasempatik innervasyonunu sağlayan liflerin kökeni S2-4'tür. Ejakulasyonu sağlayan sempatik liflerin çıkış merkezi ise L1-2 spinal segmentleridir, bu lifler inferior hipogastrik pleksusa katılarak gelirler. Sempatik lifler ereksiyonu ortadan kaldırırken ejakülasyonun gerçekleşmesini sağlarlar (13,14).



**Şekil 1:** Penisin kesitsel anatomisi (Sobotta İnsan Anatomisi Atlası'ndan modifiye edilmiştir).



**Şekil 2:** Penisin enine kesiti (Sobotta İnsan Anatomisi Atlası'ndan modifiye edilmiştir).

## 2.2. Ereksiyon Fizyolojisi

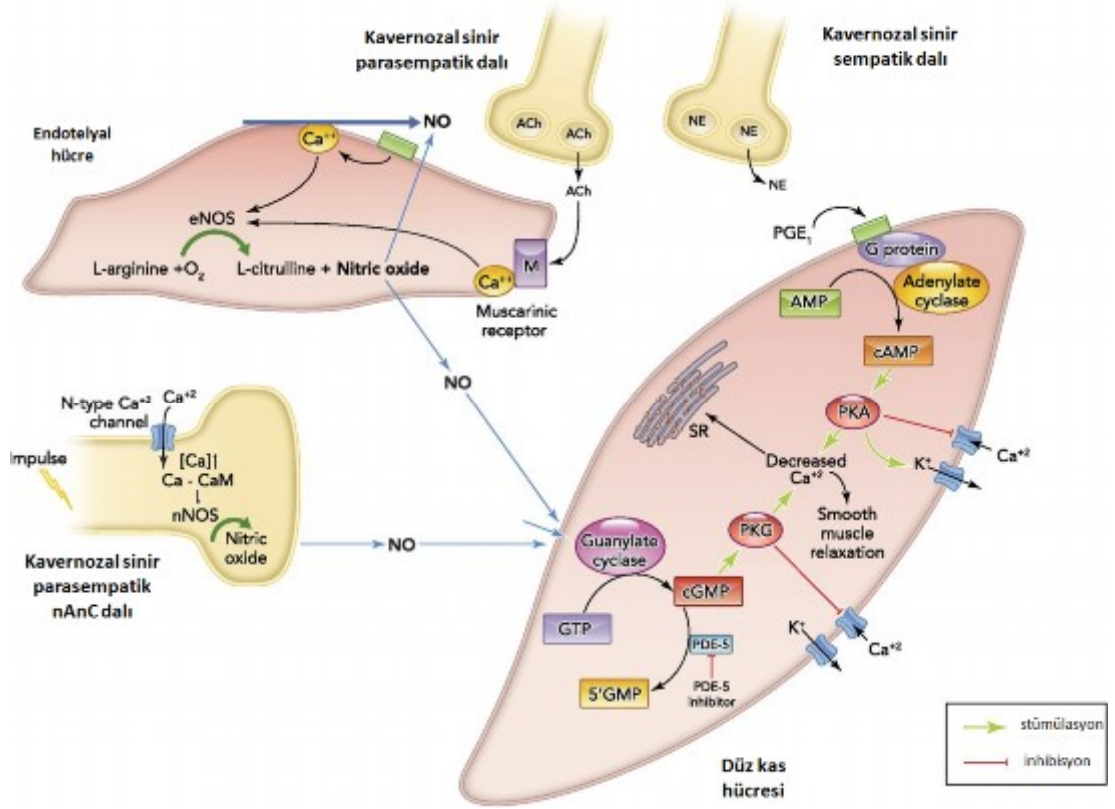
Santral, hormonal ve periferik faktörlerin etkisiyle gerçekleşen ereksiyonda temel olay cinsel uyarı sonrası korpus kavernoza'daki düz kas elemanlarının relaksasyonunu takiben sinüzoidlerin kan ile dolmaya başlamasıdır. Buna göre sakral spinal kordun 2. ve 4. segmentlerindeki intermediolateral kolumnada bulunan preganglionik nöronlardan gelen parasempatik uyarılar ile kavernoza sinir uçlarındaki uyarı neticesinde nörojenik nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) ortaya çıkmasını takiben, L-arjininden tetrahidrobiopterin (BH4)'in de yer aldığı bir reaksiyonla L-sitrülin oluşur ve gaz yapısında bir nörotransmitter olan lipofilik nitrik oksit (NO) ortaya çıkar. Ortaya çıkan bu NO, kavernoza düz kas hücre zarındaki çözünür guanilat siklazı aktifleyerek guanozin trifosfat (GTP)'tan siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimine neden olur. Artan cGMP protein kinaz G'yi aktifler ve potasyum ( $K^+$ ) ve kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) kanallarının fosforilasyonu gerçekleşir.  $Ca^{++}$  kanallarının



kapanması, sitozolik  $Ca^{++}$ 'nın sarkoplazmaya geri alınması,  $K^+$  kanallarının açılarak  $K^+$  seviyesinin düşmesi gibi yollarla kavernozaal düz kasta hiperplarizasyon ve relaksasyonu gerçekleştirerek kavernozaal cisimler kan ile dolar ve genişler. Kavernozaal düz kasın gevşemesi ereksiyonun başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlar. Öte yandan asetilkolinin ve kan akımının artması sonucu aktiflenen eNOS etkisiyle endotelde üretilen NO'da aynı yolları kullanarak arteriyel ve trabeküler düz kasta gevşemeye ve dolayısıyla penisin erektil dokularına kan dolmasına neden olur (9,15).

Oluşan ereksiyonun devamı için penise gelen kan akımının penisten dolaşıma geri dönen kan akımından daha fazla olması gerekmektedir. Bu durum, trabeküle düz kas gevşemesi ile hem kavernozaal cisme gelen kan akımının artması, hem de sağlanan distansiyon (kavernozaal dolum ve intrakavernozaal basınç artışı) sonucu emisser venlere yapılan kompresyon aracılığı ile dolaşıma dönen kan miktarının azalması yolu ile gerçekleşmektedir. Genişleyen sinüzoidler ile tunika albuginea arasında küçük venüllerin kompresyonu, venöz akışın azalmasını dolayısı ile kanın korpus kavernozaum içinde tutulmasını sağlamaktadır (9). Ayrıca, kavernozaal arterleri ve trabeküle düz kasları innerve eden S2-S4 kaynaklı parasempatik tonusun artması ile T12-L2 kaynaklı sempatik tonusun azalması da bu vasküler değişime eşlik etmelidir. Bu innervasyon, kas gevşemesi için gerekli olan NO'nun yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşmasını sağlamaktadır (9,15).

cGMP seviyesini düşürüp ereksiyonu sonlandıran başlıca etken ise fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) enzimidir. Bu enzim cGMP'nin inaktif 5'GMP'ye dönüşümünü katalizler. cGMP azalmasıyla hücre içi  $Ca^{++}$  seviyesi yeniden artar.  $K^+$  kanallarında kapanmasıyla hücre hiperpolarizasyondan kurtulur. Böylece düz kasta kontraksiyon gerçekleşir, damarlar büzülüp içindeki kanı boşaltır ve detümesans sağlanmış olur (9).



**Şekil 3:** Ereksiyon fiziyojisi (physiologyonline.physiology.org'dan modifiye edilmiştir).

NE: Norepinefrin, Ach: Asetilkolin, M: Muskarinik reseptör, NO: Nitrik oksit, eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz, GTP: Guanozin trifosfat, cGMP: Siklik guanozin monofosfat, PDE-5: Fosfodiesteraz tip 5, PKG: Protein kinaz G, SR: Sarkoplazmik retikulum, AMP: Adenozin monofosfat, cAMP: Siklik adenozin monofosfat, PGE1: Prostaglandin E1.

## 2.3. Erektıl Disfonksiyon

### 2.3.1. Tanım ve Tarihçe

ED ve erken boşalma erkek cinsel sağlığındaki iki temel şikayetlerdir (16,17). ED, bir erkeğin en az altı ay süre ile cinsel ilişki için yeterli penis ereksiyonunu sağlama ve/veya sürdürmede yetersizlik hali olarak tanımlanmıştır (11). Önceleri impotans olarak tanımlanan bu durum, 1993'te Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) konsensus toplantısında alınan karardan sonra günümüzde artık ED olarak tanımlanmaktadır (18).

ED'nin varlığı ilk çağlardan beri bilinmektedir. İlk tanımlanması milattan önce 2000 yıllarına uzanır ve Mısır papirüslerinde kayıtlıdır. Daha sonra Hipokrat, zengin

İskitlerde birçok impotans olgusu saptamış ve bunun, uzun süre ata binmekten kaynaklandığı sonucuna varmıştır. Aristo, üç sinir dalının peniste ruh ve enerji taşıdığını, ereksiyonun hava girişiyle sağlandığını belirtmiştir. Ambroise Pare 1585'te Üreme Kitabı'nda "Erkek cinsel arzu ve istekle ateşlendiğinde kan penise dolar ve erekte olmasına neden olur" diye yazmıştır (12,19). Fransa'da 16. yüzyılın sonları ve 17. yüzyılda ED, boşanmaya yasal zemin olabilecek bir suç olarak kabul edilmiştir (20).

Genel anlamda ED, hem bireyin hem de partnerinin yaşam kalitesini bozan, toplumun temelini oluşturan aile içi ilişkileri etkileyebilen bir sağlık sorunudur.

### 2.3.2. Epidemiyoloji

Erkek cinsel işlev bozuklukları, yaşamı tehdit eden hastalıklar grubuna girmediğinden ve kültürel, dinsel ya da legal etkenlerin de etkisiyle, ED sıklığı için doğru sonuçlara tam olarak ulaşılamamaktadır. Kinsey isimli araştırmacı 1948 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 15781 erkekte yaptığı çalışmada 45 yaş altında %3, 45-55 yaş arasında %6.7, 55-65 yaş arasında %25 ve 65-80 yaş arasında ise %75 oranında ED görüldüğünü saptamıştır. Feldman isimli araştırmacı ise 1987-89 yılları arasında 1290 erkekte yaptığı çalışmada ED için 40 yaşına kadar %5, 40 ve 70 yaş arası %15 oranını bildirmiştir (18). Modern örnekleme yöntemlerini kullanarak ABD'de ED prevalansını araştıran iki araştırma Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması (MMAS) ve Ulusal Sağlık ve Sosyal Yaşam Araştırması (NHSLs)'dir. MMAS'ta, Boston ve çevresinden 40-70 yaş arası rastgele seçilmiş 1709 erkek önce 1987-90 yılları arası ve sonra da 1995-97 yılları arasında izlenmiştir. Bu değerlendirme kapsamında ayrıntılı fizik muayeneler, demografik bilgiler ve potense ilişkin durumu içeren dokuz sorunun yanıtlarının bulunduğu raporlar yer almaktadır. MMAS'a göre 40-70 yaş arasında komplet ED'nin %5.1'den %15'e, orta derecede ED'nin %1.7'den %34'e yükseldiği ve hafif ED'nin de tüm yaş gruplarında ortalama %17 olduğu tespit edilmiştir (12,21).

NHSLs, ABD'de 18-59 yaş arası erkek (n=1410) ve kadınlarda 1992 yılında düzenlenen bir anket olup, cinsel pratik durumları incelemek için geniş kapsamlı sorgulamalar içermektedir. Bu çalışmada ED prevalansı 18-29 yaşta %7, 30-39

yaşlarında %9, 40-49 yaş grubunda %11 ve 50-59 yaş grubunda ise %18 olarak bulunmuştur (12).

Türkiye’de ED prevalansı ile ilgili en kapsamlı çalışma 2002 yılında Akkuş ve ark. tarafından yayınlanmıştır (22). Çalışmaya rastgele seçilmiş 40 yaş üzeri 1982 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcılar anketle kendilerini hafif, orta ve ağır ED olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada Türkiye’de yaşa göre düzeltilmiş genel ED prevalansı %69.2 (hafif %33.2, orta %27.5, ağır %8.5) olarak bildirilmiş ve yaşla birlikte ağır ED prevalansının arttığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada orta ve ağır derece ED prevalansının; Türkiye’nin doğusunda ikamet etmekle, işsizlik, diyabetes mellitus, hipertansiyon, depresyon, prostat problemleri veya alt üriner sistem semptomları ile anlamlı derecede ilişkili olarak arttığı tespit edilmiştir (22).

### 2.3.3. Patofizyoloji

Ereksiyon mekanizmasında çok sayıda nörotransmitter ve hormonun görev aldığı ve ereksiyon fiziolojisinde (Bkz. bölüm 2.2.) belirtilen mekanizmaların herhangi bir aşamasındaki aksaklığın erektil işlev bozukluğu ile sonuçlanabileceği gösterilmiştir. Kısaca, sağlıklı bir ereksiyon için psikolojik, nörolojik, hormonal, arteriyel, venöz ve sinüzoidal komponentlerin normal olması gereklidir. Bu komponentlerden biri ya da birkaçı aksadığında erektil sorunlar ortaya çıkar. Çoğu kez, komponentlerden birinin bozulması diğerini de etkilemektedir. Örneğin, vasküler kaynaklı ED’si olan bir kişinin psikolojik durumunun normal kalması beklenemez. Yine arteriyel nedene bağlı ED de venooklüziv mekanizmaları çalıştıracak basınç oluşmadığından venöz kaçakla birlikte (18).

ED için bazıları sebebe (diyabetik, iyatrojenik, travmatik) ve bazıları erektil sürecin nörovasküler mekanizmasına (arteriyel, nörojenik, venöz) dayanan birçok sınıflama önerilmiştir. International Society of Impotence Research (Uluslararası İktidarsızlık Araştırmaları Derneği) tarafından önerilen bir sınıflandırma Tablo 1’de gösterilmiştir (23).

**Tablo 1:** Erektile disfonksiyon sınıflaması.

<b>Organik ED:</b>
<b>1.Vaskülojenik</b>
<b>a. Arteriojenik</b>
<b>b. Kavernozal</b>
<b>c. Mikst</b>
<b>2. Nörojenik</b>
<b>3. Anatomik</b>
<b>4. Endokrinolojik</b>
<b>Psikojenik ED:</b>
<b>1. Generalize tip</b>
<b>2. Durumsal tip</b>

### **Arteriyel Kaynaklı Erektile Disfonksiyon**

Aterosklerotik veya hipogastrik-kavernozal-helisin arteriyel sistemin travmatik tıkaçıcı arteriyel hastalığı, sinüzoidal boşlukların perfüzyon basıncını ve arteriyel kan akımını azaltarak maksimum ereksiyona ulaşma süresini uzatabilir ve rijit ereksiyon süresini kısaltabilir. Arteriyel kaynaklı ED'li hastaların çoğunda, kısıtlı penil perfüzyon genel aterosklerotik sürecin bir bileşenidir. Michal ve Ruzbarsky isimli araştırmacılar, koroner arter hastalığı ve ED'nin insidanslarının ve başlama yaşlarının paralel olduğunu tespit etmişlerdir (24). Arteriyel yetmezlik ile ilişkili yaygın risk faktörleri; hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, diyabetes mellitus, künt perineal veya pelvik travma ve pelvik ışınlamadır (25,26). Arteriyel yetmezliğe bağlı ED'de, psikojenik ED hastaları ile kıyaslandığında korpus kavernozum kanındaki oksijen oranında azalma vardır. Pudental arter lezyonları benzer yaş grupları kıyaslandığında, ED'li ereklerde genel popülasyona göre daha yaygın görülmektedir. Bu nedenle erektil disfonksiyon jeneralize veya fokal arteriyel hastalığın bir belirtisi olabilir (27,28).

## **Venöz Kaynaklı Erektıl Disfonksiyon**

Yetersiz venöz oklüzyon vaskülojenik ED'nin en yaygın nedenlerinden biri olarak öne sürülmektedir (29).

Venooklüzif disfonksiyona neden olabilecek durumlar aşağıdaki gibidir.

1. Korpus kavernozumları boşaltan büyük venöz kanalların mevcudiyeti ya da gelişimi,
2. Dejeneratif değişiklikler (Peyronie hastalığı, yaşlılık, diyabetes mellitus) veya tunika albugineanın travmatik yaralanmasına bağlı subtunikal ve emisser venlerin yetersiz kompresyonu (30),
3. Kavernozaal düz kas ve endotelyal yapının fibroelastik bileşenlerindeki yapısal değişikliklere bağlı venöz sızıntı,
4. Yetersiz trabeküler düz kas gevşemesine bağlı yetersiz sinüzoidal genişleme ve subtunikal venüllerin yetersiz kompresyonu (31),
5. Edinsel venöz şantlar (priapizmin operatif düzeltilmesi)

## **Nörojenik Erektıl Disfonksiyon**

ED'li olguların %10-19'unun nedeni nörojeniktir (18,32). Ereksiyon nörovasküler bir olay olduğundan; beyin, spinal kord, kavernoza ve pudental sinirleri etkileyen herhangi bir hastalık veya disfonksiyon, ED'ye neden olabilir. Beyinde medial preoptik alan (MPOA), paraventriküler çekirdek ve hipokampus cinsel uyarı ve penis ereksiyonu için önemli entegrasyon merkezleridir (33). Parkinson hastalığı, inme, ensefalit ya da temporal lob epilepsi gibi bu bölgelerdeki patolojiler çoğu zaman ED ile ilişkilidir (34). Beyindeki ED ile ilişkili diğer durumlar; tümörler, demans, Alzheimer hastalığı, Shy-Drager sendromu ve travmadır. Beyin hastalıklarında erektil yetmezliğin nedeni, seksüel ilginin azalması ve spinal erektil merkezin aşırı inhibisyonudur. Spinal kord düzeyindeki hastalıklarda (disk, tümör, tabes dorsalis, multiple skleroz, vb.) hem efferent hemde afferent yollar etkilenebilir. Diyabetes mellitus ve kronik alkolizm gibi periferik nöropatilerde sinir sonları etkilenmekte ve nörotransmitter eksikliği gelişmektedir. Radikal prostatektomi, pelvik cerrahi ve travma gibi nedenler doğrudan kavernozaal ya da pudental sinirleri etkileyebilir (12,18).

## Endokrinolojik Eretil Disfonksiyon

Hipogonadizm ED'li popülasyonda seyrek karşılaşılan bir bulgu değildir. Erkek üreme organlarının büyümesini ve sekonder seks karakterlerinin gelişimini etkileyen androjenlerin, libido ve cinsel davranışlar üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir (35). Literatürde, düşük serum testosteron düzeylerine sahip erkeklerin, testosteron seviyeleri normal olan erkeklerle göre anormal noktürnal ereksiyon parametrelerine sahip olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, sınırda düşük testosteron düzeylerine sahip ED'li erkeklere uygulanan ekzojen testosteron tedavisinin potens üzerine çok az etkisi bulunmaktadır (36).

Androjenler erektile fizyolojide etkilerini ya doğrudan reseptörlerine bağlanarak ya da 5-alfa redüktaz enzimi ile daha aktif şekli olan 5-alfa dihidrotestosterona dönüşerek gösterirler. Androjenler reseptörlerine bağlandıktan sonra eNOS, nNOS, gibi biyokimyasal bileşenler ve sinir fibrilleri, düz kas, bağ dokusu, yağ dokusu gibi yapısal bileşenler üzerinden venooklüzyona neden olmaktadır. Testosteronun yetersiz olduğu durumda bu bütünlüğün bozulması sonucunda venoklüzif disfonksiyona bağlı ereksiyon kaybı gelişebilmektedir. Hayvan modellerinde androjen yoksunluğunun dorsal sinir yapısında ve endotelial morfolojide bozulma, trabeküler düz kas içeriğinde azalma ve ekstrasellüler matrikste bir artış ile birlikte penil doku atrofisine yol açtığı görülmüştür (37). Bunun ötesinde androjen yoksunluğu korpus kavernozumun subtunikal bölgesinde yağ içeren hücrelerin (adipozitler) birikmesi ile sonuçlanır. Bu adipozit birikimi sonucunda tunika albugineanın venöz kaçağı önleme mekanizmasında bozukluk gelişebileceği düşünülmektedir. Androjen eksikliği protein üretimini, eNOS, nNOS'un enzimatik aktivitelerini de ortadan kaldırır (37). Tüm bu anlatılanlarla ilişkili olarak, Shabsigh isimli araştırmacı (38) kastrasyonun rat korpus kavernozum düz kasında 3. günden itibaren apoptoz oluşturduğunu, testosteron verilmesinin ise bu süreci geriye çevirdiğini belirtmiştir. Yine androjen deprivasyonunun korpus kavernozum düz kasları ve tunika albugineadaki elastik liflerin azalmasına ve kollajen artışına yol açtığı, dolaşan testosteron seviyesindeki azalmanın intrakavernoza basıncı azalttığı ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü (PDE5İ) verilmesinin basınç artışına yol açmadığı anlaşılmaktadır (39). Zhang ve ark. (40) kastrasyona uğramış hayvanlarda tadafil (PDE5İ türevi)'in etki etmediğini

göstermişlerdir. Yassin ve Saad (41) ise bir olgunun değerlendirildiği ve literatürün gözden geçirildiği çalışmalarında, testosteron replasmanının korpus kavernozumda venöz kaçağı düzelttiğini belirtmiştir.

Hipotalamus-hipofiz aksındaki herhangi bir fonksiyon bozukluğu hipogonadizm ile sonuçlanabilir. Hipogonadotropik hipogonadizm konjenital olabilir veya tümör ve yaralanma gibi faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hipergonadotropik hipogonadizm ise testis tümörü, yaralanması, torsiyonu veya ameliyatı, varikosel ve kabakulak orşiti gibi nedenlerle meydana gelebilir. Hiperprolaktinemi hipogonadotropik hipogonadizme neden olarak, hem üreme, hem de cinsel işlev bozukluğu ile sonuçlanır. Belirtileri libido kaybı, ED, galaktore, jinekomasti ve infertilite olabilir (42). ED hem hipertiroidi hem de hipotiroidi kaynaklı olabilir. Hipertiroidi sıklıkla dolaşımdaki östrojen düzeylerinin artmasına bağlı olan azalmış libido ile ilişkilidir. Hipotiroidi ise düşük testosteron salgısı ve yüksek prolaktin düzeyleri ile ED'ye neden olabilmektedir (43).

#### **2.3.4. Eretil Disfonksiyon Etiyolojisi**

ED etiyojisi incelendiğinde birçok lokal veya sistemik hastalıkla karşılaşılması mümkündür. Genel sağlık durumundaki pek çok bozukluklar erkeklerin ED sorunlarında çok önemli bir yer tutar. Yaşam tarzı, sosyal ve sosyoekonomik statü ve cinsel deneyimlerdeki değişkenlikler de cinsel fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Bilinen en temel risk faktörleri diyabetes mellitus, sigara kullanımı, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve sedanter yaşam olarak bilinmektedir.

Diyabetes mellitus ED oluşumundaki en önemli hastalıklardan biridir. Özellikle hem vasküler hem de nörojenik faktörleri de içeren bir hastalık olarak diyabet, ED'li hastaların yaklaşık %50'sindeki ana nedendir (44). Sigara kullanımının vazokonstriksiyonu ve penil venöz kaçağı arttırarak ED'ye yol açtığı bildirilmektedir (45). Sigara ve ED ilişkisinin araştırıldığı bir derlemede, sigara içmeyenlere göre sigara içen erkeklerde penil erektile fonksiyonların daha kötü olduğu ve ED'nin 1.5 kat daha fazla saptandığı bildirilmiştir (46).

Obezite ve ED ilişkisini gösteren birçok klinik çalışma bulunmaktadır. MMAS çalışmasında, takipteki kilo kaybı ne olursa olsun başlangıçtaki obezite ile



ED'nin ilişkili olduğu bildirilmiştir. ED riskinin vücut kitle indeksi (VKİ) 25-30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda 1.5 kat, 30 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerindeki hastalarda 3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (47). Esposito ve ark.'nın yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada, iki yıl süre ile hayat tarzı değişiklikleri, düzenli egzersiz ve kilo verme sonrasında obez hastaların %33'ünün normal cinsel aktivitelerini yeniden kazandıkları bildirilmiştir (48).

Kardiyovasküler hastalıklar için predispozan olan mikrovasküler endotel disfonksiyonunun, ED gelişimi için bir belirleyici olduğu bilinmektedir (49). Olmstead County çalışmasında, 40-49 yaş arası ED'li hastalarda, ED olmayanlara göre yeni gelişen koroner arter hastalığı 50 kat daha fazla bulunmuştur (50).

Sedanter yaşam; diyabetes mellitus, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Literatürde fiziksel aktivitenin, pelvik kanlanma ve penis oksijenizasyonunda artış ile ve kilo kaybı sonucu elde edilen efor kapasitesindeki artış ile erektil fonksiyonların sürdürülmesinde ve yeniden kazanılmasında olumlu etkisinin olduğu belirtilmektedir (51,52).

Literatürde bazı ilaçların kullanımı ile ED ilişkisi açık şekilde ortaya konulmuştur. İlaça bağlı ED'nin en sık nedeni olarak diüretikler gösterilmektedir. Antihipertansifler, antidepresanlar, antipsikotikler ve antiandrojenler de ED'ye neden olabilmektedir (53). İleri yaş hastalığı olarak bilinen ve 51-60 yaş arası erkeklerde %50 oranında görülen BPH tedavisinde yaygın olarak kullanılan 5ARİ sonrası takiplerde cinsel yan etkilerin nispeten sık görüldüğü bilinmektedir. Pinsky ve ark. 5ARİ'nin sıçanlarda kavernoza düz kas ve erektil fonksiyon üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir (54). Erdemir ve ark. 5ARİ ve ED ilişkisinin değerlendirildiği bir derlemede, 5ARİ kullanımına bağlı en sık görülen istenmeyen cinsel etkinin ED olduğunu ve bunu ejakülasyon bozukluğu ve libido azalmasının takip ettiğini belirtmiştir (55).

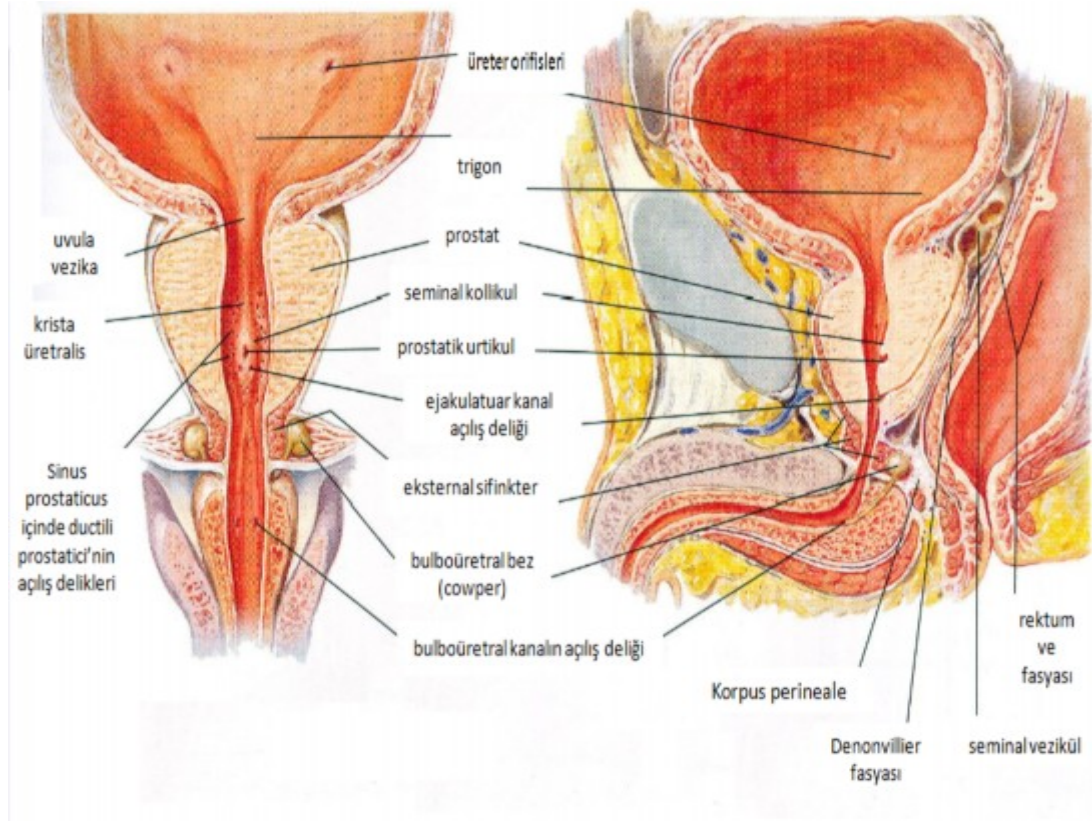
Genel olarak ED ile ilişkili etiyolojik faktörler tablo 2'de belirtilmiştir.

**Tablo 2:** Erektile disfonksiyon etiyoloji (53).

<b>Vaskülojenik</b>
Kardiyovasküler hastalık
Hipertansiyon
Diyabetes mellitus
Hiperlipidemi
Sigara
Majör cerrahi (radikal prostatektomi) veya radyoterapi (pelvik, retroperitoneal)
<b>Nörojenik</b>
<b>Merkezi nedenler</b>
Dejeneratif hastalıklar (Multiple skleroz, Parkinson hastalığı, çoklu atrofi)
Spinal kord travması veya hastalıkları
İnme
Merkezi sinir sistemi tümörleri
<b>Periferik nedenler</b>
Tip 1 ve 2 Diyabetes mellitus
Kronik böbrek yetmezliği
Polinöropati
Cerrahi (pelvik ya da retroperitoneal, radikal prostatektomi, kolorektal cerrahi, vb)
<b>Anatomik ya da yapısal</b>
Hipospadias, epispadias
Mikropenis
Konjenital penil kurlatür
Peyronie hastalığı
<b>Hormonal</b>
Hipogonadizm
Hiperprolaktinemi
Hiper ve hipotiroidizm
Hiper ve hipokortizolizm (Cushing hastalığı)
<b>İlaça bağı</b>
Antihipertansifler (ilaça bağı ED'nin en sık nedeni diüretikler)
Antidepresanlar (selektif serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklikler)
Antipsikotikler (nöroleptikler dahil)
Antiandrojenler; GnRH analogları ve antagonistleri
<b>5ARİ</b>
<b>Psikojenik</b>
Genel tip (uyarıma ve istek bozuklukları)
Durumsal tip (partnerle ilişkili, performans ile ilgili sorunlar ya da stres)
<b>Travma</b>
Penil fraktür

## 2.4. Prostat Anatomisi

Normal prostat yaklaşık 18-20 gram ağırlığında, 3 cm uzunluğunda, 4 cm genişliğinde, tepesi aşağı, tabanı mesane ile komşu olacak şekilde yukarı bakan, prostatik üretrayı saran, glandüler ve fibromusküler yapılardan oluşan, koni şeklinde bir organdır. Salgıları 16-32 adet kanal ile veru montanumun iki yanından prostatik üretraya açılan bu organın, anterior, posterior ve iki adet lateral yüzü bulunmaktadır. Prostat bezi kollajen, elastin ve yoğun düz kas yapısından oluşmuş bir kapsülle çevrilidir. Aşağı bakan tepesi ürogenital diyaframın süperior fasyasının üstünde uzanır. Posterior yüzeyi rektumdan kendi kapsülü ve Denonvillier fasyası ile ayrılmıştır. Apeks kısmında puboprostatik ligamentler, prostatı pubik kemiğe asmak üzere anteriora doğru uzanırlar. Üretra, prostatı önden arkaya delerek geçer ve prostat apeksinin anterosüperiorundan çıkar (5,14).

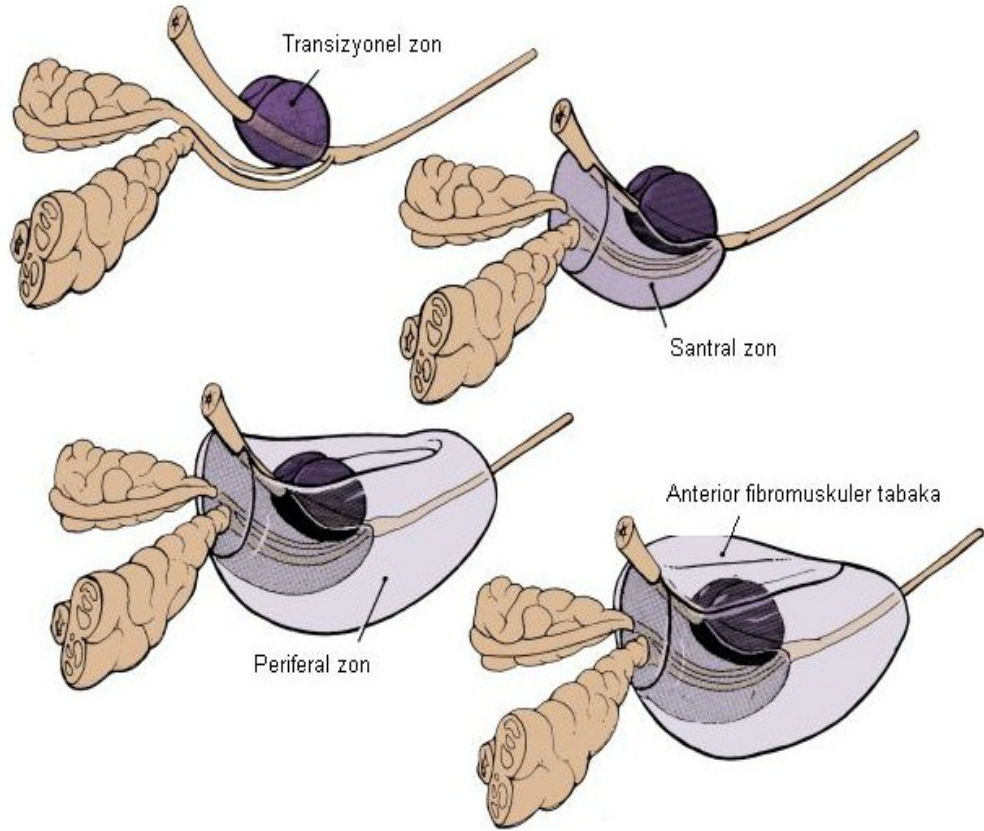


**Şekil 4:** Prostatın kesitsel anatomisi (www.galleryhip.com'dan modifiye edilmiştir).

Prostatın yaklaşık %30'u musküler, %70'i ise glandüler epitelyumdan oluşur. Glandüler element primer olarak prostatın posterior ve lateral bölümlerindedir.

Anterior segment ise fibromusküler yapıdadır. McNeal glandüler elemanları santral, periferik ve transizyonel zon olarak üç, non-glandüler yapıları ise fibromusküler stroma ve preprostatik sfinkter olmak üzere iki bölgeye ayırmıştır. Transizyonel zon, tüm prostatın %5'inden azını oluşturmasına rağmen fonksiyonel önemi oldukça fazladır. Distal ve proksimal üretranın birleşim yerinde, üretranın hemen çevresinde yer alan küçük bir grup glandüler elemandan oluşmuştur. BPH'nın köken aldığı bölge olarak tanımlanmıştır. Santral zon, glandüler yapılardan oluşur, veru montanumun arkasında üretrayı saracak biçimde yerleşmiştir. Periferik zon, glandüler yapıları içeren prostatın en büyük bölümüdür (5,14).

Prostatın temel kan akımı hipogastrik arterin anterior dalının bir parçası olan inferior vezikal arterden sağlanır. Arteria pudenda interna ile arteria rektalis media da prostatın arteryel beslenmesine katkıda bulunur. Venöz drenajı ise derin dorsal venle birleşerek internal iliak venlere olur. Prostatın primer lenfatik akımı, obturator, internal ve eksternal iliak gruplara doğru olur (5,14).



**Şekil 5:** Prostat zonal anatomi (Campbell-Walsh Üroloji).

## 2.5. Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)

### 2.5.1. Tanım ve Tarihçe

Prostat, erkek genital sisteminin en büyük aksesuar bezi olup erkek üretrasının başlangıç kısmını oluşturur (14). İlk kez 1538'de Vesalius tarafından anatomik olarak tanımlanan bu organ, 1611 yılında Caspar Bartholin tarafından "prostat" olarak isimlendirilmiştir (56).

Prostat dokusu; salgı kanalları ve asinüsten oluşan glandüler eleman ve kollajen ve düz kastan oluşan stromal eleman olmak üzere iki temel unsurdan oluşmaktadır (57). Genel anlamda BPH, prostat transizyonel zonda düz kas ve glandüler epitelin düzensiz proliferasyonu ile ilişkili histolojik bir tanımlamadır (58). Isaacs ve Coffey isimli araştırmacılar mikroskopik, makroskopik ve klinik BPH olmak üzere üç tip BPH tanımlaması yapmışlardır. Bu tanımlamaya göre mikroskopik BPH histolojik olarak prostatın stromal ve epitelyal proliferasyonunu, makroskopik BPH prostat boyut artışını, klinik BPH ise prostat büyümesine bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) gelişimini belirtmektedir (59).

BPH'ta hücrel proliferasyon, prostat hacmi ve stromal düz kas tonusu artışına yol açar. McNeal, BPH progresyonunu iki aşamalı olarak açıklamaktadır. Buna göre ilk aşamada periüretral bölgede BPH nodüllerinin sayısında artış, ikinci aşamada ise glandüler nodüllerin büyüklüğünde anlamlı bir artış meydana gelmektedir (58). Bu histomorfolojik değişikliklerle birlikte BPH mesane çıkım obstrüksiyonu yaparak, özellikle yaşlı popülasyonda yaşam kalitesini anlamlı şekilde düşüren, idrar akışında incelme, rezüdüel idrar hissi, artmış idrar sıklığı ve noktüri gibi AÜSS'ye veya üriner sistem enfeksiyonları, akut üriner retansiyon (AÜR), böbrek yetmezliği, hematüri ve mesane taşı gibi durumlara neden olabilir (60-62).

### 2.5.2. Epidemiyoloji

BPH, orta yaş ve yaşlı erkeklerde yaygın görülen bir hastalık olup prevalansı yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Yaygın bir şekilde kabul gören standart tanı kriterleri bulunmadığından, BPH için epidemiyolojik çalışma yapmak oldukça güçtür. Mikroskopik BPH değişiklikleri 35 yaş kadar erken bir dönemde ortaya

çıkmaya başlamaktadır. Kırklı yaşlarda yaklaşık olarak %8 olan histolojik BPH prevalansı 90'lı yaşlarda %90-100'e kadar çıkmaktadır. Berry ve ark. 1000'den fazla prostat spesimeninin değerlendirildiği, insan prostat bezlerine ait histolojik bulgular ile yaş arasında ilişki kuran 10 bağımsız çalışmadan elde edilen verileri analiz ederek histolojik BPH prevalansını belirlemişlerdir. Histolojik BPH, 30 yaşından küçük erkeklerde saptanmamıştır, ancak insidansı yaşla birlikte artarak 50-60 yaş arası erkeklerin %50'sinde, 60-70 yaş arasında %60'ında ve 80 yaş üzerinde ise %90'ında saptanmıştır (59).

Epidemiyolojik araştırmalar sonucunda mikroskopik BPH gelişenlerin yarısında makroskopik BPH olduğu, ancak bunların sadece yarısında semptomların ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bunun yanı sıra 60 yaş ve üzeri erkeklerin %35'inde prostatizm semptomlarının mevcut olduğu, 40-50 yaşlarındaki bir erkeğin 80 yaşına kadar %20-30 oranında BPH nedeniyle prostatektomi riski taşıdığı bilinmektedir (2,63).

Ülkemizde BPH prevalansı, 40 yaş üzeri toplam 255 olgunun incelendiği Müezzinoğlu ve ark.'nın çalışmasında %81.8 olarak gösterilmiştir (64). ABD'de BPH, 60-69 yaş arası erkeklerin %70'ini, 70 yaş ve üstünün ise %80'nini etkilemektedir (65). BPH prevalansı ABD'de 1994-2000 yılları arasında düzenli olarak artmış ve 1998 ile 2007 yılları arasında, hastanede tedavi gören hastalarda tespit edilen BPH prevalansında yaklaşık 2 kat artış tespit edilmiştir (66). BPH, dünya çapında yüksek bir prevalansa sahiptir ve öyle ki 2018 yılında dünya genelinde 612 milyon BPH olgusunun olacağı tahmin edilmektedir (67).

### **2.5.3. Etiyoloji**

BPH etiyojisinde androjenler, östrojenler, stromal-epitelyal etkileşimler, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler birlikte veya tek başlarına rol alabilirler. Bununla beraber, etiyojide artan yaşın ve fonksiyonel testis varlığının etkisi kesin olarak ortaya konulmuştur (2).

## Androjenler

Androjenler prostat dokusu için en güçlü mitojendirler. Embriyolojik dönemde de prostat gelişiminin androjen varlığına bağlı olduğu bilinmektedir. Puberte öncesinde kastrasyon veya androjen üretimini engelleyen genetik hastalıklarda BPH gelişmemektedir. Hipotalamus-hipofiz-testis yolu ile hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan Luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH), hipofiz bezinden LH salgılanmasına yol açmakta ve LH'ta testislerdeki interstisyel alanda bulunan Leydig hücrelerinden testosteron üretimini sağlamaktadır. Testosteron prostat epitelyum hücreleri içerisinde 5-alfa redüktaz enzimi ile DHT'ye dönüşür. Total testosteronun %90'ını DHT oluşturur. Testosteron ve çok daha potent formu olan DHT nükleer reseptörlere bağlanarak DNA sentezinin artmasına ve hücre büyümesine yol açmaktadırlar. Bu bilgiler ile birlikte 5-alfa redüktaz enzim eksikliğinde de BPH gelişmemesi ve androjen ortamdan kalktığına prostatta atrofi oluşması androjenik etkinin etiyolojide önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. 5-alfa redüktaz enziminin iki ayrı tipi izole edilmiştir. 5-alfa redüktaz enzim Tip 2'nin normal prostat büyümesinde önemli rolü vardır. Tip 1'in prostat büyümesindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. BPH gelişiminin testosteron serum düzeylerinin azaldığı ileri yaşlarda ortaya çıkması, in vitro olarak prostat epitel hücre kültürlerinde androjenin mitojenik etkilerinin görülmemesi androjenlerin tek başlarına etkin olmadıklarını göstermektedir. Serumda testosteron düzeylerinde yaşla birlikte azalma olmasına rağmen prostatik DHT düzeylerinin ve androjen reseptör sayısının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, testosteron seviyeleri yaşla birlikte azalırken östradiolün testosterona oranının arttığı tespit edilmiştir (2).

## Östrojenler

DeneySEL çalışmalarda östrojenlerin androjenlerle birlikte sinerjistik olarak rol aldığı ve androjen reseptörlerini artırdığı gösterilmiştir (68). BPH'ta intraprostatik östrojen seviyelerinin arttığını gösteren bulgular mevcuttur. Büyük hacimli prostata sahip hastalar, periferik dolaşımda yüksek östradiol seviyelerine sahip olma eğilimindedirler (69). Dolayısı ile yaşa bağlı olarak prostat büyüklüğü artmakta ve böylece doku testosteron yoğunluğu azalmasına karşılık östrojenlerin etkisi ile DHT

oluşumu ve nükleer androjen reseptör sayısı artmakta ve androjenin mitojenik etkisi oluşmaktadır. Dolaylı olarak da hücre ölüm hızı azalmaktadır. Yine BPH dokusunda androjenleri östrojene dönüştüren aromataz enzim aktivitesi normal prostat dokusuna göre fazla bulunmuştur (2).

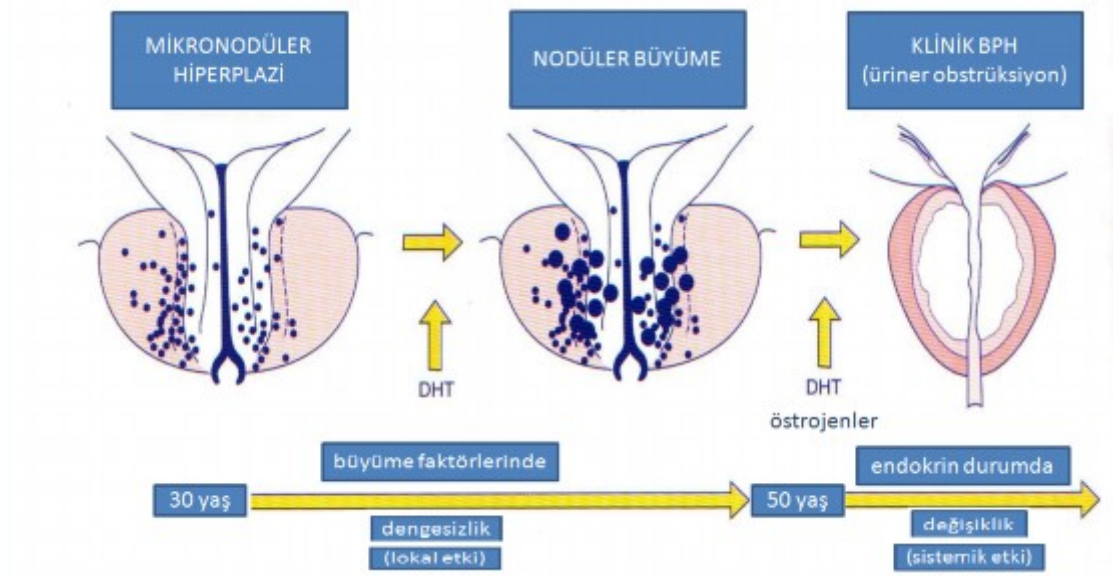
### **Stromal-Epityyal Etkileşim**

Embriyolojik hayatta prostat gelişiminin androjen desteğindeki stromal-epityyal etkileşimle olduğu bilinmektedir. Doku rekombinasyon deneylerinde de epityyal hücreler üzerinde androjenlerin mitojenik etkilerinin ancak stromal hücrelerin varlığında olduğu gösterilmiştir. 5 alfa-redüktaz enziminin büyük oranda stromada bulunması, doku kültürlerinde androjenlerin ancak stromal elemanların varlığında epityyal hücrelerde büyümeye yol açması stroma-epitel ilişkisini desteklemektedir. Hatta, embriyolojik hayatta var olan stromal-epityyal etkileşimin ileri yaşlarda tekrar ortaya çıkması ile BPH olduğu iddia edilmektedir (2).

### **Büyüme Faktörleri**

Büyüme faktörleri ve steroid hormonlar arasındaki etkileşimler, hücre ölümüne karşılık hücre proliferasyonunu uyaran dengeyi değiştirebilir. Doku kültürlerinde büyüme faktörlerinin epityyal hücre proliferasyonuna yol açtıkları gösterilmiştir. Yine büyüme faktörlerinin BPH'ta ekspresyonlarının da arttığı bilinmektedir. Büyüme faktörlerinin bir kısmı normal, hiperplazik, neoplazik prostatik dokularda karakterize edilmiştir. Bunlar;  $\beta$ -FGF (basic fibroblast growth faktör), TGF- $\beta$  (transforming growth faktör) ve EGF (epidermal growth faktör)'dir. TGF- $\beta$  epityyum hücre proliferasyonunu engellerken, BPH'ta bu etki ya tamamen ortadan kalkar ya da azalır (2,70). Begun ve ark.'nın çalışmasında, doku  $\beta$ -FGF seviyeleri, normal glandlara kıyasla BPH'sı olan glandlarda 2-3 kat artmış olarak gösterilmiştir (71).





**Şekil 6:** BPH gelişimi.

#### 2.5.4. Benign Prostat Hiperplazisinde Tedavi

BPH tedavisinde izlem, medikal tedaviler, termoterapi gibi minimal invaziv yaklaşımlar ile TUR-P ve açık cerrahi yöntemler gibi yaklaşımlar bulunmaktadır.

##### İzlem

BPH yavaş ilerleyen, kimi bireylerde alevlenme gösterirken kimilerinde remisyona uğrayan kronik bir hastalıktır. BPH patofizyolojisinde histolojik laboratuvar ve klinik evreler mevcuttur. Hasta perspektifi açısından semptomların açığa çıktığı klinik BPH en önemlisidir. BPH'nın doğal seyri ve etiyolojisi tam olarak anlaşılamadığından klinik BPH'lı hastaların konservatif olarak izlenmesi konusunda net bir görüş birliği yoktur. Ancak, hafif derecede prostatizm yakınmaları olan, rutin fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri normal olan hastalarda izlem uygulanılabilir (72).

## Medikal Tedavi

Medikal tedavi alfa-adrenerjik blokerler, 5ARİ, kombinasyon tedavisi ve fitoterapi başlıkları altında incelenebilir. Son iki dekatta spesifik alfa blokerlerin kullanıma girmesiyle birlikte cerrahi tedavi oranları azalarak yerini medikal tedaviye bırakmıştır. Dolayısı ile günümüzde çoğu zaman hastalar tarafından da ilk basamak tedavi olarak yaygın biçimde medikal tedaviler kullanılmaktadır.

BPH'ta idrar akımının bozulmasında iki komponent önemlidir. Bunlar büyüyen prostata bağlı mesane çıkım obstrüksiyonunun nedeni olan statik ya da anatomik komponent, diğeri BPH'ya bağlı artan üretral düz kas tonusunun ve vezikal kas işlev bozukluğunun neden olduğu dinamik komponenttir. BPH'ta dinamik komponentin obstrüksiyona %40 katkıda bulunduğu saptanmıştır. Prostatektomi statik komponentin kaldırılmasını amaçlarken alfa blokörler daha çok dinamik komponenti hedef almaktadırlar. Mesane boynu ve prostat yoğun biçimde alfa reseptör içerirken, detrüörde çoğunlukla muskarinik ve beta reseptörler vardır. Bu yüzden alfa blokörler detrüör kontraksiyonuna etkimeksizin prostatik üretra basıncını azaltırlar (73,74). Ülkemizde yaygın olarak kullanılan alfa blokerler doksazosin, terazosin, tamsulosin, alfuzosin ve silodosindir. Atılgan ve ark.'nın yaptığı, silodosin hariç diğeri dört alfa blokerin kıyaslandığı bir çalışmada, klinik etkinlik yönünden benzer sonuçlar elde edilmiştir (6).

5ARİ gibi hormonal mekanizma üzerine etki eden ilaçlar, prostatın glandüler dokusunu küçülterek BPH'nın statik komponenti üzerine etkili olurlar. Gormley ve ark. ortalama yaşları 64 yıl olan 895 BPH'lı hastada finasterid (5ARİ) ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada 12 aylık takip sonunda, finasterid alan grupta semptom skorlarında anlamlı düzelme, prostat hacminde %19 azalma ve maksimum idrar akış hızı (Qmax)'nda 1.6 ml/sn artış rapor etmişlerdir. Plasebo alan grupta ise semptom skorlarında hiçbir düzelme izlenmezken, prostat hacminde %3 azalma ve Qmax'ta 0.2 ml/sn artma izlenmiştir (7). O'Leary ve ark. dutasteridin (5ARİ) etkinliğinin değerlendirildiği, toplamda 4325 BPH'lı erkeği içeren, çift kör, plasebo kontrollü üç randomize çalışmanın sonucunu incelemişlerdir. Orta ve şiddetli derecede AÜSS olan, 50 yaş ve üzeri 30 ml'den büyük prostata sahip hastalardan oluşan bu çalışmada, dutasterid kullanımı ile semptom skorlarında anlamlı düzelme ve prostat

boyutunda %20'lere varan azalma izlemişlerdir (8). 5ARİ ayrı başlık altında ayrıntılı olarak incelenecektir (Bkz. bölüm 2.5.).

Kombinasyon tedavisi, alfa-adrenerjik bloker ve 5ARİ'nin birlikte kullanılmasıdır. McConnell ve ark.'nın 3047 hastayı değerlendirdiği ortalama takip süresi 4.5 yıl olan çift kör plasebo kontrollü çalışmasında, kombinasyon tedavisinin, tek başına alfa-adrenerjik bloker veya 5ARİ tedavisine göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (75). Bu tedavi şeklinin özellikle şiddetli AÜSS'si, serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi >1.5 ng/dl ve prostat boyutu >40 gr olanlarda uygun olduğu bilinmektedir.

Fitoterapi hakkında az sayıda randomize çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında fitoterapi etkisinin finasterid ve alfa bloker tedaviye eşdeğer olduğu tespit edilse de etki mekanizması ve uzun dönem etkileri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (76).

### **Cerrahi Tedavi**

BPH'nın cerrahi tedavi endikasyonları; medikal tedaviye yanıt alamama, tekrarlayan akut üriner retansiyon, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, obstrüksiyona sekonder oluşan mesane taşları, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve makroskopik hematüri varlığıdır (2). TUR-P prostat dokusunun endoskopik olarak üretral yoldan çıkarılmasıdır. BPH'ya yönelik tüm tedavi alternatifleri arasında klinik başarı dikkate alındığında, altın standart cerrahi yöntemdir. Tecrübeli ellerde 80-100 grama kadar olan prostatlara da uygulanabilmektedir (77).

Açık prostatektomi retropubik, perineal veya suprapubik yaklaşımlardan birisi ile yapılabilir. En sık kullanılan suprapubik transvezikal yaklaşımdır. Günümüzde, TUR-P'nin gelişmesi ve yaygınlaşması ile birlikte daha az başvurulan bir yöntem haline gelmiştir. Üretral yoldan çıkarılamayacak kadar büyük prostat dokusu varlığı, mesane taşları ve divertikül eksizyonu gibi ek patolojilerin varlığında açık prostatektomi endikasyonu bulunmaktadır. TUR-P'ye göre kateterizasyon, hastanede kalış süreleri daha uzundur ve morbiditesi daha yüksektir (78).

## **Diğer Tedavi Yöntemleri**

Transüretral prostat elektrovaporizasyonu (TUEV)

Transüretral prostat insizyonu (TUIP)

Transüretral lazer prostatektomi (TULAP)

Transüretral iğne ablasyonu (TUNA)

Yüksek şiddetli odaklanmış ultrason (HIFU)

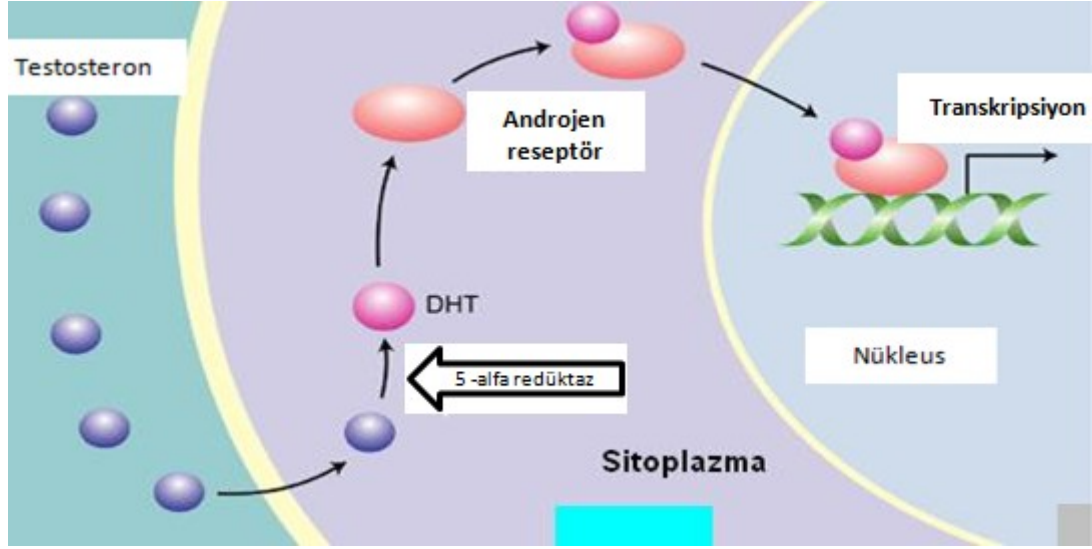
Hipertermi-Termoterapi

Balon dilatasyon

Stentler

## **2.6. 5 Alfa Redüktaz İnhibitörleri**

Testosteronun DHT'ye dönüşümünü katalizleyen intrasellüler yerleşimli Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 olmak üzere üç tip 5-alfa redüktaz enzimi bulunmaktadır (79). Beşinci kromozom üzerinde kodlanan Tip 1 izoenzimi; karaciğer, saç folikülleri ile ciltte bulunur ve 5-alfa redüktaz inhibitörü olan finasteride, Tip 2'ye oranla yüz kat daha dirençlidir. İkinci kromozom üzerinde kodlanan Tip 2 izoenzimi ise fetal 5-alfa redüktaz aktivitesinin büyük bölümünü sağlar, prostat ve eksternal genitalerde daha yüksek seviyelerde bulunur ve finasteride daha hassastır (79-81). Dördüncü kromozom üzerinde kodlanan Tip 3 izoenzimi yakın zamanda tanımlanmıştır ve kastrasyon dirençli prostat kanserinde saptanmıştır (79). Diğer bir 5-alfa redüktaz inhibitörü olan dutasterid, finasteridden farklı olarak Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere her iki izoenzimi birden bloke etmektedir (82). 5ARİ, başta BPH tedavisi olmak üzere erkek tipi saç dökülmesi (alopesi) ve prostat kanseri riskinin olası azaltılması gibi çeşitli klinik uygulamalarda yaklaşık 20 yıldır kullanılmaktadır (79).



Şekil 7: Testosteron-DHT dönüşümü (www.kaanaydos.com.tr).

### 2.6.1. Finasterid

Finasterid BPH tedavisinde kullanılan ilk 5ARİ'dir. 1992'de FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) onayı alınması ile BPH tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (83). Androjenik, antiandrojenik ya da diğer steroid hormonlarla ilişkili özelliklere sahip değildir ve androjen reseptörlerine bağlanma afinitesi göstermemektedir. Oral uygulamadan sonra iyi emilir ve insanlarda %63 (%34-108) mutlak biyoyararlanım gösterir. Plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır ve maksimum plazma konsantrasyonuna ortalama 1-2 saat içerisinde ulaşır (84). Yemeklerle birlikte kullanımı biyoyararlanımını etkilememektedir ve kan beyin bariyerini geçmektedir. Oral 1 mg doz uygulama sonrası 24 saat içinde serum DHT konsantrasyonlarında %65 oranında hızlı bir düşüşe neden olmaktadır. Serum testosteron ve östradiol seviyelerinde ortalama %15 oranında artış gözlenmesine rağmen, serum değerleri fizyolojik sınırlarda kalmaktadır (85).

Finasterid büyük oranda sitokrom P-450 3A4 enzim ailesi tarafından karaciğerde metabolize edilmektedir. Oral uygulanmadan sonra, idrarda %39, feçeste ise %57 oranında metabolitleri ile atılmaktadır (85). Finasteridin eliminasyon yarılanma ömrü ise 6-8 saattir ve beş metabolite metabolize olur. Metabolitlerinden iki tanesi aktiftir ve toplam 5-alfa redüktaz enzim inhibisyonu aktivitesinin %20'den daha azına sahiptir (84).

### 2.6.2. Dutasterid

Dutasterid, 5-alfa redüktaz enziminin Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere her iki izoformunu selektif ve kompetitif olarak bloke eden, sentetik bir 4-azasteroid bileşimidir. Dutasterid de finasterid gibi androjen reseptörlerine bağlanmamaktadır. Tek doz 0.5 mg oral uygulamadan sonra 2-3 saat içerisinde pik serum konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %60 (%40-94)'tır. Yemeklerle birlikte kullanımında maksimum serum konsantrasyonlarında %10-15 arasında azalma olmasına rağmen bu azalmanın bilinen klinik önemi yoktur. Plazma proteinlerine %99 oranında bağlanmaktadır ve kalıcı serum konsantrasyonlarına 6. ayda ulaşmaktadır. Dutasteridin DHT'yi azaltıcı etkisi doz bağımlı olup kullanımından 1 ile 2 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. 1 ve 2 hafta boyunca günde 0.5 mg oral dutasterid kullanımı ile ortalama serum DHT seviyelerinde sırasıyla %85 ve %90 oranında azalma görülmektedir. Bir yıl kullanım ile serum DHT seviyesindeki azalma ortalama %94 oranındadır. Testosteron seviyesinde ortalama %19 oranında artış gözlenmesine rağmen, testosteron değerleri fizyolojik sınırlarda kalmaktadır (85).

Dutasterid CYP3A4 izoenzimi ile 2 minör mono-hidroksile metabolite dönüşerek yıkılmaktadır. Yaklaşık %5'i değişmeden, %40'ı dutasterid metabolitleri şeklinde feçes ile atılmaktadır. İdrarda değişmemiş dutasterid oranı %1'den daha azdır. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 5 haftadır ve 1 yıl boyunca 0.5 mg oral dutasterid uygulaması sonrasında ortalama kalıcı kan konsantrasyonu 40 ng/ml'dir. Günlük doz uygulamasından 1 ay sonra %65, 3 ay sonra ise %90 oranında kalıcı konsantrasyona ulaşmaktadır. Uzun yarı ömrüne bağlı olarak tedavi kesildikten 4 ile 6 ay sonrasında serum dutasterid konsantrasyonu (>0.1 ng/ml) ölçülebilir düzeydedir (85).

### 2.6.3. BPH Tedavisinde 5ARİ

Finasterid 5-alfa redüktaz Tip 2 izoenzimi bloke ederek serum DHT düzeyini ortalama %70 oranında, dutasterid ise her iki izoenzimi bloke ederek serum DHT düzeyini ortalama %90 oranında düşürür. Bununla birlikte prostat DHT düzeyi ise her iki ajan ile birbirine yakın (%85-90) miktarda azalmaktadır (86). Bu etki sonucunda prostat boyutunda %20-30 oranında küçülme ve 6-12 ay arası kullanımda serum PSA düzeyinde %50'ye varan azalmaya neden olurlar (7,86-88). 5ARİ, prostatın glandüler dokusunda bu küçülme ile BPH'nın statik komponenti üzerine etki ederek idrar akım hızını artırır, BPH'ya bağlı AÜSS'yi, akut üriner retansiyon ve cerrahi riskini azaltırlar (7,8,86). Plasebo kontrollü çalışmalarda 5ARİ'nin akut üriner retansiyon riskini %57, cerrahi girişim gereksinimini %48 oranında azalttığı saptanmıştır (89). Cindolo ve ark.'nın araştırmasında 5ARİ kullanımı ile azalan hastanede yatış oranları ve cerrahi girişim gereksinimine bağlı olarak, 1000 hastanın 1 yıl boyunca 5ARİ kullanması ile net 3933 €luk bir tasarruf sağlandığı bildirilmiştir (90).

Finasterid ile yapılan çalışmalarda iki yıllık kullanımda, prostat volümünde yaklaşık %20 oranında azalma, bunun sonucu olarak da semptom skorunda %15 iyileşme, Qmax'ta 1.8-2.9 ml/sn artış bildirilmiştir. İlacın maksimum etkisi altıncı ayda ortaya çıkmaktadır ve beş yıl gibi uzun süreli kullanımında ilacın iyi tolere edildiği, etkinliğinin bu süre içerisinde devam ettiği gösterilmiştir. İlaç bırakıldıktan sonra prostat volümü üç ayda eski seviyesine tekrar ulaşmaktadır (91,92).

Orta ve şiddetli AÜSS olan, günde 5 mg finasterid veya plasebo tedavileri alan ortalama yaşları 64 yıl ve ortalama prostat hacimleri 55 cc olan, toplam 3040 hastanın değerlendirildiği çok merkezli Finasterid Uzun Vadeli Etkinlik ve Güvenlik Çalışması'nda dört yıllık izlem sonucunda, aktif tedavi grubunda prostat hacminde %18, semptom skorlarında 3.3 puan, akut üriner retansiyon gelişme riskinde %57 azalma, Qmax'ta 1.9 ml/sn artma (plasebo grubu 0.2 ml/sn) gözlenmiştir. BPH'ya bağlı cerrahi girişim riski finasterid grubunda %5, plasebo grubunda ise %10 olarak bildirilmiştir. Buna karşılık plasebo grubunda prostat hacminde %14 artış, 1.8 ml yıllık ortalama prostat boyut artışı saptanmıştır (93).

Elli beş yaş ve üzeri yaklaşık 19000 erkeğin değerlendirildiği PCPT (Prostat Kanseri Önleme Çalışması)'na göre, 7 yıllık takip süresince plasebo grubuna göre

günde 5 mg finasterid kullanan grupta prostat kanseri prevalansında %24.5 azalma izlenmiştir (94). Parsons ve ark. tarafından yine aynı çalışmanın verileri kullanılarak finasterid kullanımının klinik BPH gelişimi için koruyucu etkisi olup olmadığı incelenmiştir. Ortalama yaşları 62 yıl olan, AÜSS'si ve klinik BPH'sı olmayan 9253 erkeğin değerlendirildiği bu çalışmada, plasebo grubuna göre finasterid grubunda klinik BPH gelişimi %40 daha düşük olarak izlenmiştir (95).

Finasteridin etkinliği; ilacın belirtilen BPH'nın statik komponentine etkisine uygun olarak, prostatı 40 gr ve üzerinde olan hastalarla sınırlı gözükmektedir (96). International Consultation on BPH (Uluslararası BPH Konsültasyon) finasteridi yalnızca prostatın klinik olarak büyüdüğü, orta veya şiddetli AÜSS olan hastalarda önermektedir (97). Buna ek olarak finasterid BPH'ya bağlı hematüri tedavisinde de kullanılabilir. Birçok çalışma BPH'ya bağlı hematürili ve aynı zamanda anlamlı tıkanıklık veya prostat adenokarsinomu bulunmayan hastalar için bu alternatifi doğrulamıştır (98).

Dutasteridin, ortalama yaşları 66.1 yıl ve ortalama prostat volümleri 56.7 cc olan 1908 BPH'lı hasta ve 48 aylık takip süresince etkinliğinin ve güvenliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, prostat volümünün %26.2 azaldığı, semptom skorlarının %6.1 oranında gerilediği, başlangıç Qmax'ta 2.8 ml/sn artış ve DHT düzeyinde %93 oranında düşme olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, dutasterid tedavisi ile iki yıl içinde akut üriner retansiyon riskinin ve cerrahi gereksinimin yarı yarıya azaldığı görülmüştür (99).

Roehrborn isimli araştırmacı 50 yaş üstü, 30 ml ve üzeri prostata sahip, orta ve ciddi AÜSS ile  $Q_{max} \leq 15$  ml/sn olan, toplamda 4325 BPH hastasından oluşan, dutasteridin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirildiği 3 ayrı randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmanın sonuçlarını incelemiştir. Yirmi dört aylık dutasterid kullanımında serum DHT düzeyinde %93.7, total prostat hacminde %26, kırk sekiz aylık dutasterid kullanımında serum DHT düzeyinde %95.3, transizyonel zon hacminde %20 düşüş ortaya konulmuştur. Plasebo grubunda ise 24. ayda total prostat hacminde %1.4 ve transizyonel zon hacminde %10 artış tespit etmiştir. Yine aynı çalışmada dutasterid grubunda semptom skorlarında 24. ayda 4.4 puan (plasebo grubu 2.5), 48. ayda 6.5 puan azalma, Qmax'ta 24. ayda 2.2 ml/sn (plasebo grubu



0.6), 48. ayda 2.7 ml/sn artma izlenmiştir. Akut üriner retansiyon riskinde ise dutasterid grubunda %57 oranında azalma saptanmıştır (100).

Bireysel çalışmalar arasındaki dolaylı karşılaştırma ve henüz yayınlanmamış bir direkt karşılaştırmalı çalışma; dutasterid ve finasteridin AÜSS tedavisinde eşit derecede etkili olduğunu göstermektedir (88,101). Alfa bloker karşılaştırmalı çalışmalar, 5ARİ'nin semptomları daha yavaş azalttığını ve finasteridin daha az etkili olduğunu belirtmektedir (102). Prostat hacmi 30 ml'den büyük semptomatik erkeklerde yapılmış olan uzun süreli bir çalışma, 5ARİ'nin AÜSS'yi azaltmada en az tamsulosin (alfa bloker) kadar veya daha etkili olduğunu, bazal prostat hacminin yüksek olması ile dutasteridin daha hızlı ve daha belirgin semptomatik yarar sağladığını göstermiştir (87). Alfa bloker ajanlar 1-2 hafta gibi kısa bir zaman içerisinde semptomlarda ve Qmax'ta iyileşme sağlamalarına rağmen, prostat boyutunda küçülme sağlamazlar ve uzun dönemde akut üriner retansiyon ile cerrahinin uzun dönem riskinde azalma oluşturmazlar (101).

5ARİ ile hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, özellikle 40 ml'den küçük prostatlarda, prostat boyutları ile önceden önemli ölçüde öngörülebilir. 5ARİ'nin hastalık ilerlemesini azaltmadaki etki mekanizması muhtemelen gelecekte daha iyi tespit edilecektir. Ancak, bu mekanizma büyük olasılıkla 5ARİ kullanımı ile mesane çıkışı direnci azalması şeklinde açıklanabilir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU); orta veya şiddetli AÜSS'u olan, 40 ml üzerinde büyümüş prostatı veya artmış PSA düzeyleri (>1.4-1.6 µg/L) olan hastalara 5ARİ tedavisi başlanmasını 'A' düzeyinde önermektedir (101). Özellikle 40 ml üzeri prostata sahip BPH'lı olgularda yaygın olarak kullanılan 5ARİ sonrası tedaviye yanıtızsızlık ya da yan etkiler sözkonusu olabilir.

#### **2.6.4. 5ARİ Yan Etkileri**

5ARİ yan etkileri çoğunlukla cinsel fonksiyonlar ile ilgilidir ve sıklıkla erektil disfonksiyon, libido azalması daha az sıklıkla retrograt ejakülasyon, anejakülasyon veya semen hacminde azalma gibi ejakülasyon bozukluklarını içermektedir (55,101). Literatürde 5ARİ kullanımına bağlı cinsel yan etkiler genel olarak %2.1-39 oranlarında bildirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda erektil disfonksiyon oranları %0.8-15.8 arasında rapor edilmektedir. Olası ilişki 5ARİ kullanımının

normal ereksiyon fizyolojisine katkıda bulunan androjen düzeylerini etkilemesidir (102). Azalan serum DHT düzeyleri, cinsel istekte azalma ve orgazm güçlüğüne neden olabilmektedir. Bahsedilen cinsel yan etkilerin varlığı, kişinin benlik saygısı, yaşam kalitesi ve yeterli bir ilişki sürdürme yeteneğinde azalma ile sonuçlanabilmektedir. Ayrıca 5-alfa redüktaz enzim inhibisyonu; progesteron ve deoksikortikosteron düzeylerini etkileyerek genel ruhsal hali etkileyebilir, artan depresif duygudurum da dahil olmak üzere, melankoli ve genel huzur kaybına neden olabilir (103). 5-alfa redüktaz enzimi beyinde sadece nöronlarda değil aynı zamanda astrosit ve glial hücrelerde de bulunmaktadır. Özellikle hipotalamus ve amigdala 5-alfa redüktaz aktivitesinin yoğun olduğu yerlerdir. 5-alfa redüktaz enzimi nörosteroid sentezini etkileyerek nöronların gelişimini sağlar. 5ARİ kullanımı sonrası beyin omurilik sıvısında (BOS) nörosteroidlerin azaldığı gösterilmiştir (104). Ayrıca, 5ARİ kullanan hastaların yaklaşık %1-2'sinde jinekomasti (memelerde büyüme ve hassasiyet) görülmektedir (101).

5ARİ'nin, hastaların genel sağlığını uzun süreli etkilemeyen yan etkileri de olmasına rağmen, cinsel fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkiler ciddi veya kalıcı olabilmektedir. Ayrıca, ilacın bırakılmasındaki en önemli nedenleri oluşturmaktadır. Wessells ve ark.'nın çalışmasında ilacın kesilmesinden sonra, hastaların sadece %50'sinde cinsel yan etkilerin gerilediği rapor edilmiştir (105). Erdemir ve ark.'nın derlemesinde ise 5ARİ kullanımına bağlı cinsel fonksiyon bozukluğunun zamanla azaldığı (2 yıl), tedavinin kesilmesi ile tamamen düzeldiği ve hastaların %4'ünün cinsel yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada 5ARİ kullanımına bağlı en sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğu ED, takiben ejakülasyon bozukluğu ve libido azalması olarak bildirilmiştir (55). Genel olarak farklı çalışmalarda 5ARİ'nin cinsel fonksiyon üzerine olan yan etkileri Tablo 3, 4 ve 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 3:** Finasterid veya dutasterid alan erkeklerde cinsel işlev bozukluğunu gösteren çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmalar.

<b>Araştırma</b>	<b>N (ilaç)</b>	<b>N (plasebo)</b>	<b>Yaş (yıl)</b>	<b>Doz</b>	<b>Süre</b>	<b>LA %(İ/P)</b>	<b>ED %(İ/P)</b>	<b>EB %(İ/P)</b>
<b>Gormley ve ark. (7)</b>	297	300	40–83	5 mg F	12 ay	4.7/1.3	3.4/1.7	4.4/1.7
<b>McConnell ve ark. (75)</b>	168	737	≥50	5 mg F	4.5 yıl	2.4/1.4	4.5/3.3	1.8/0.8
<b>Clark ve ark. (86)</b>	60	59	≥50	0.5 mg D	24 hafta	4/2	11/3	
<b>Clark ve ark. (86)</b>	55	59	≥50	5 mg F	24 hafta	13/2	11/3	
<b>McConnell ve ark. (93)</b>	1.523	1.516	64	5 mg F	4 yıl	2.6/2.6	5.1/5.1	0.2/0.1
<b>Roehrborn ve ark. (99)</b>	1.128	1.123	≥50	0.5 mg D	2 yıl	0.5/0.4	1.3/1.3	0.3/0.1
<b>Byrnes ve ark. (106)</b>	1.759	583	≥45	5 mg F	12 ay	2.9/1.0	5.6/2.2	2.1/0.5
<b>Debruyne ve ark. (107)</b>	2.166	2.158	≥50	0.5 mg D	2 yıl	0.6/0.3	1.7/1.2	0.5/0.1
<b>Kirby ve ark. (108)</b>	264	269	50–80	5 mg F	1 yıl	3.4/1.9	4.9/3.3	2.3/1.5
<b>Lepor ve ark. (109)</b>	310	305	45–80	5 mg F	1 yıl	5/1	9.4/4.6	2/1
<b>Marberger (110)</b>	1.577	1.591	50–75	5 mg F	2 yıl	4.0/2.8	6.6/4.7	2.1/0.6
<b>Tenover ve ark. (111)</b>	1.736	579	≥45	5 mg F	12 ay	5.4/3.3	8.1/3.8	4.0/0.9
<b>Nickel ve ark. (112)</b>	310	303	45–80	5 mg F	2 yıl	10/6.3	15.8/6.	7.7/1.7

N=Denek sayısı, LA=Libido azalması, ED= Erektile disfonksiyon, F= Finasterid, D= Dutasterid, EB= Ejakülasyon bozukluğu, İ= İlaç, P= Plasebo

**Tablo 4:** Finasterid kullanımı ile libido azalması ve ejakülasyon bozukluğu görülme oranları.

Araştırmacı	Libido % (İ/P)	EB % (İ/P)
Gormley ve ark. (7)	4.7/1.3	4.4/1.7
McConnell ve ark. (2003) (75)	2.4/1.4	1.8/0.8
Clark ve ark. (86)	13/2	-
Lowe ve ark. (92)	3.8/2.3	3.1/1.1
McConnell ve ark. (1998) (93)	2.6/2.6	0.2/0.1
Byrnes ve ark. (106)	2.9/1.0	2.1/0.5
Kirby ve ark. (108)	3.4/1.9	2.3/1.5
Lepor ve ark. (109)	5/1	2/1
Marberger ve ark. (110)	4.0/2.8	2.1/0.6
Nickel ve ark. (112)	10/6.3	7.7/1.7
Hudson ve ark. (113)	7.7/3.3	4.7/1.7

İ=İlaç, P=Plasebo, EB=Ejakülasyon bozukluğu

**Tablo 5:** Dutasterid kullanımı ile libido azalması ve ejakülasyon bozukluğu görülme oranları.

Araştırmacı	Libido % (İ/P)	EB % (İ/P)
Clark ve ark. (86)	4/2	-
Roehrborn ve ark. (99)	0.5/0.4	0.3/0.1
Debruyne ve ark. (107)	0.6/0.3	0.5/0.1
Andriole ve ark. (114)	3.3/1.6	9/5.7
Desgrandchamps ve ark. (115)	4	<1

İ=İlaç, P=Plasebo, EB=Ejakülasyon bozukluğu

### 2.6.5. 5ARİ ve ED İlişkisi

Androjenlerin penis fizyolojisi üzerindeki etkisi yıllardır araştırılan bir konu olmuştur. Penis anatomisinin önemli bir bileşeni olan kavernozaal düz kas, ereksiyon için kritik bir yapıdır. Kavernozaal düz kas bütünlüğü için androjenler hayati bir öneme sahiptir. Traish ve ark. deneysel olarak kastre edilen sıçanlarda erektil fonksiyonda ve trabeküler düz kas dokusunda anlamlı bir azalma, bağ dokusunda ise belirgin bir artış tespit etmişlerdir (116). Ereksiyonun santral ve periferal düzenlenmesinin modülasyonunda önemli bir yere sahip olan androjenlerin yoksunluğu, aynı zamanda spongioz ve kavernozaal hücrelerin androjen uygulaması ile önlenebilir apoptozuna da neden olmaktadır (117).

NO yolu ereksiyonun başlaması ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır (9,15,37,118). Kavernozaal cisimler içinde NOS izoformlarının sentezlenmesi androjenler tarafından düzenlenmektedir. Sıçan penis korpus kavernozaumunda androjenlerin NOS aktivitesini arttırdıkları ve daha potent bir androjen olan DHT'nin, NOS aktivitesini arttırmada testosterondan daha etkili olduğu gösterilmiştir (119). Bu bağlamda 5-alfa redüktaz enzimi, prostat büyümesi üzerine etkisinin yanında korpus kavernozaumdaki NOS ekspresyonunu da etkilemektedir (120). 5ARİ'nin serum DHT seviyelerini düşürmesi, korpus kavernozaumda NO ve NOS aktivitesini azaltarak ED'ye yol açtığını düşündürmektedir (10). Ayrıca, yüksek dozlarda finasterid uygulamasının penis NOS aktivitesini değiştirerek erektil fonksiyonu etkilediği saptanmıştır (121). Buna ek olarak Seo ve ark., kastre edilmiş sıçanlarda korpus kavernozaum örneklerinde refleks ark ölçümleri kullanarak androjenlerin penil ereksiyon üzerine etkisini incelenmiş, 5ARİ'nin, hem korpus kavernozaum NOS aktivitesinde hem de elektriksel uyarıya penisin erektil cevabında azalmaya yol açtığını, DHT verilmesinin bu durumu tersine çevirdiğini göstermiştir (122).

### 2.7. Çalışmanın Amacı

Çoğu klinik çalışmada 5ARİ'nin cinsel yan etki profilinden çok, güvenliği ve etkinliği üzerine odaklanılmıştır. 5ARİ'nin cinsel fonksiyonlar ile bağlantısı literatürün incelenmesi ile ortaya konulmaktadır. 5ARİ ve ED ilişkisini inceleyen

çalışmaların çoğunlukla klinik araştırmalardan oluştuğu ve kavernoza dokuları içine alan deneysel hayvan çalışmalarının son derece yetersiz olduğu görülmektedir. 5ARİ'nin cinsel yan etkilerinin ve tedavi yöntemlerinin ayrıntılarının anlaşılması için çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Diğer etiyolojik nedenlere bağlı gelişen ED'nin tedavisinde oral PDE5İ kullanılabilirken (53), 5ARİ'ye bağlı ED'de bu ilaçların etkinliği sınırlıdır (39,40). Tüm bu bilgiler gözönüne alındığında çalışmamızda; BPH tedavisinde sıklıkla kullanılan 5ARİ'nin ratlarda, penil kavernoza basınçlar, testosteron düzeyi ve penis dokusundaki etkisinin değerlendirilmesi, elde edilen bilgiler eşliğinde 5ARİ'ye bağlı gelişen ED patofizyolojisine ışık tutmada literatüre katkı sağlanması ve 5ARİ'ye bağlı gelişen ED'nin olası tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yardımcı olabilmek amaçlandı.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

#### 3.1. Ratlar ve 5ARİ Uygulaması

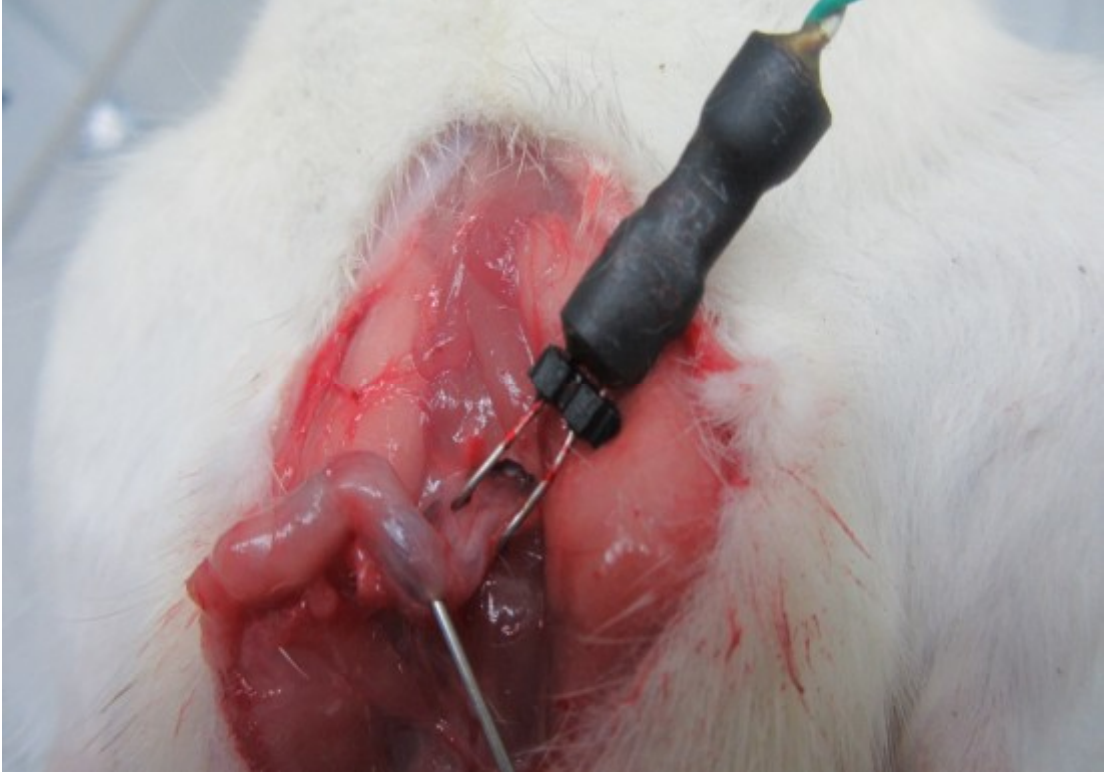
Çalışmamızda ağırlıkları 250 gr ile 300 gr arasında değişen (ortalama 270 gr) toplam 30 adet, erkek, 10 haftalık, Wistar Albino türü rat kullanıldı. Tüm işlemler, 1986 Uluslararası Strazburg Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesi şartlarına uygun olarak, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Birimi Uygulama Merkezi'nde, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu ve Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi onayı ve proje desteği (2012 HADYEK 036, BAP proje no: 2013-34) alınarak gerçekleştirildi. Denekler standart rat kafesleri içinde, 20-23°C sıcaklıkta, 12 saatlik aydınlık ve karanlık döngüsünde barındırıldı. Kemirgenler özel standart yem ve su ile istedikleri kadar beslendiler.

Ratlar her biri 10'arlı 3 gruba randomize edildikten sonra Grup 1 kontrol grubu olarak belirlendi ve herhangi bir ilaç uygulanmadı. Grup 2'de ratlara 8 hafta boyunca oral gavaj ile günlük 4.5 mg/kg dozunda finasterid (Proscar®; Merck Sharp Dohme) verildi. Grup 3'e ise 8 hafta boyunca günlük 0.5 mg/rat dozunda dutasterid (Dutapros®; Koçak Farma) verildi.

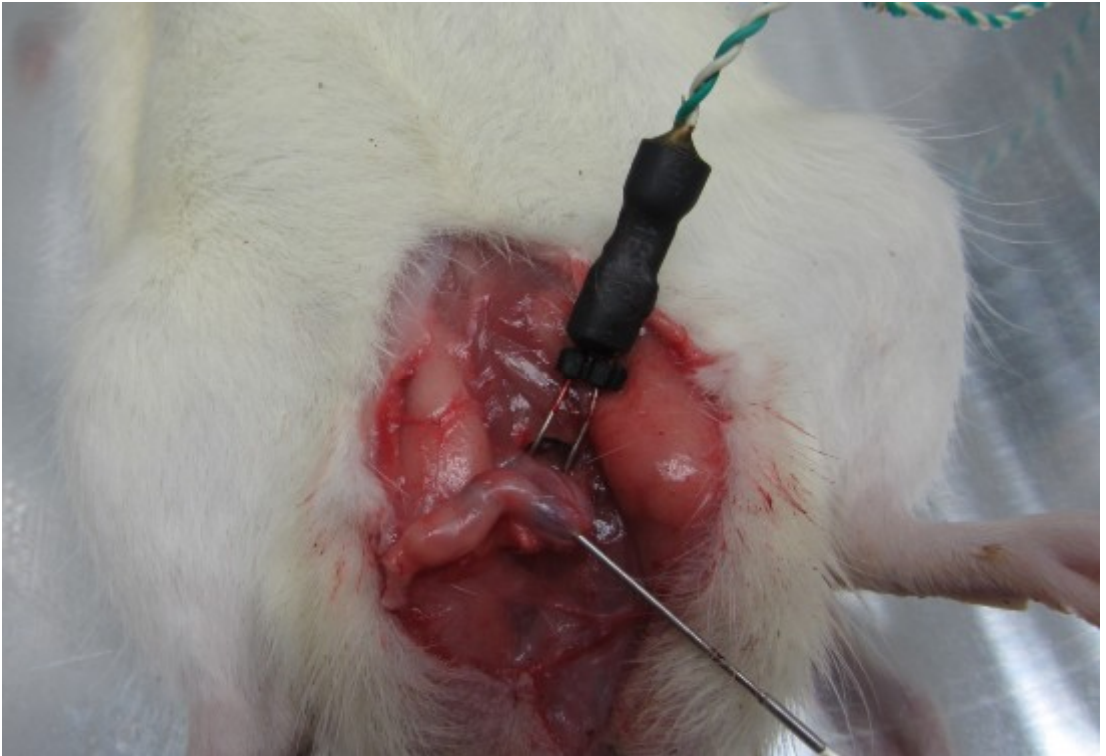
### 3.2. Penil Kavernoza Basınç Ölçümü

Sekiz hafta sonunda ratlar intraperitoneal 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin ile uyutuldu. Sabit 36°C sıcaklıktaki hayvan operasyon masası (AOT 0811 Animal Operating Table) üzerinde orta hat abdominal insizyon ile cilt-cilt altı geçilerek sıçanların prostat ve penis köklerine ulaşıldı. Bir veri toplama sistemine entegre edilmiş basınç transdüktörüne (Biopac-MP 45 System, USA) bağlı 25G, heparinle (250 IU/mL) yıkanmış penil kavernoza basınçölçer iğnesi, devamlı olarak intrakavernoza basıncı (İKB) ölçmek üzere sol korpus kavernozauma yerleştirildi (Resim 1). Sol majör pelvik gangliyon ve kavernoza sinir tespit edilerek çift kutuplu paslanmaz çelik kanca elektrot, prostat sol posterolateral kısmından kavernoza sinir etrafına yerleştirildi (Resim 2). İKB devamlı olarak ölçülürken kavernoza sinir 30'ar saniye boyunca 50 Hz, sırasıyla 2.5V, 5V ve 7.5V, 2 milisaniye kare dalga süresi elektrik stimülasyonu (STN 0211Nerve Stimulator) ile uyarılarak ereksiyon sağlandı. 2.5V elektrik stimülasyonu başlangıç anındaki İKB, bazal İKB olarak ele alındı ve bazal İKB'ye göre 7.5V elektrik stimülasyonu sonlanana dek oluşan maksimum İKB değişimleri, ayrı ayrı her voltajda elektrik stimülasyonu için kayıt edildi.

Takiben tüm ratlardan testosteron, DHT, FSH ve LH değerleri bakılması amacı ile kardiyak girişle yaklaşık üçer cc kan alındı ve öncesinde orta hat abdominal insizyon yapılmış olan tüm ratlara prostatektomi ve penektomi yapıldı, çalışma sonunda servikal dislokasyon yapılarak ratlar sakrifiye edildi.



**Resim 1:** Penil kavernoza basıncölçer iğnesinin sol korpus kavernoza yerleştirilmesi.

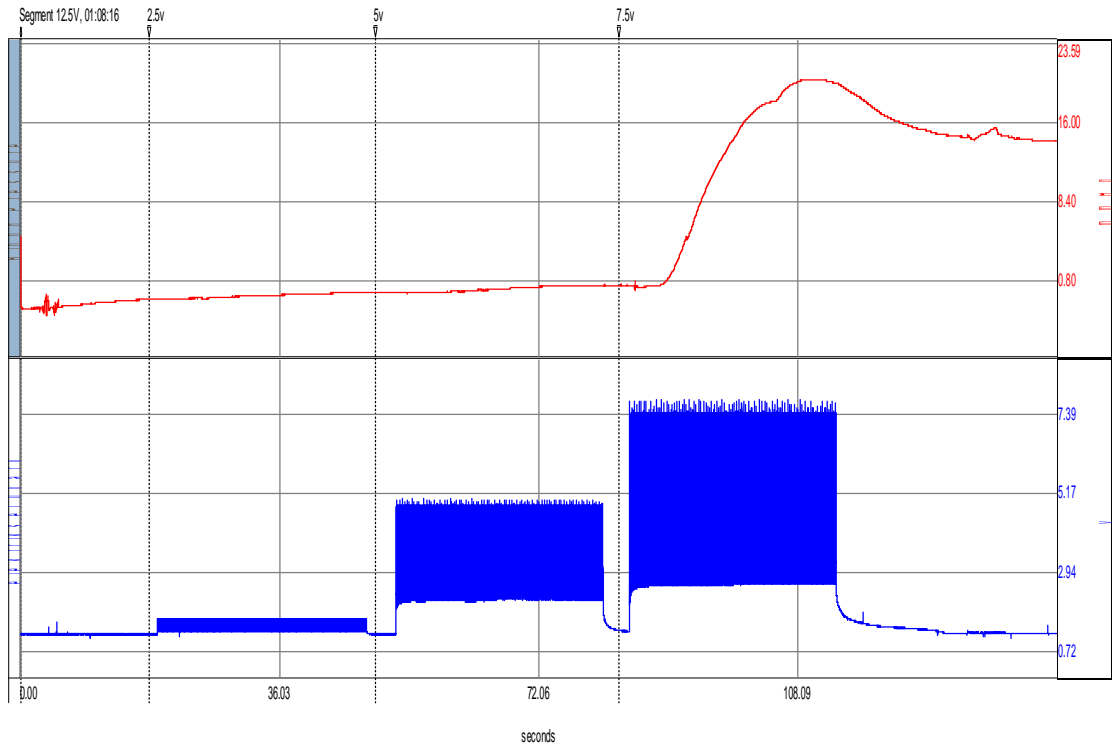


**Resim 2:** Çift kutuplu paslanmaz çelik kanca elektrodun prostat sol posterolateral kısmından kavernoza sinir etrafına yerleştirilmesi.





**Resim 3:** Penil kavernoza basinc ölçme sistemi ile veri toplama ünitesi.



**Resim 4:** Kavernoza sinir elektrik stimülasyonu ile intrakavernoza basinc ölçümü.

### 3.3. Biyokimyasal Ölçümler

Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumlar biyokimyasal incelemeye kadar -80°C sıcaklıkta muhafaza edildi. Tüm örneklerden Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi (Organon Teknika Reader 230S, Austria) ile testosteron, DHT, FSH ve LH değerleri çalışıldı. Serum testosteron, FSH ve LH düzeyleri Cayman (Cayman Chemical Company, MI, USA) marka, DHT değerleri ise General (WUHAN EIAAB Science CO., LTD, Wuhan, China) marka kitler kullanılarak çalışıldı.

### 3.4. Patolojik Değerlendirme

Prostatektomi ve penektomi sonrası örnekler rutin parafin gömme işlemi için %10 tamponlu formalin çözültisi içerisinde tespit edildi. Rat penisleri beş mikronluk kesitler halinde kesilerek kollajen miktarını değerlendirmek için Masson trikrom (MT) boyası ile boyandı. Penil kavernoza dokularda düz kas kollajen oranları patolojik olarak değerlendirildi. Kollajen doku yoğunluğu derecelendirmesi Erdemir ve ark.'nın çalışmasındaki skorlamaya benzer şekilde yapıldı (123). Her bir kesitte ve inceleme alanında kollajen yoğunluğu yüzdesi, mavi olarak boyanmış kollajen pozitif alan oranına göre yarı kantitatif olarak belirlendi. Masson trikrom boyalı alanlar, penil korpus kavernoza dokularda kollajen yüzdesine göre (+) ve (++++) arası değişen değerlerle bir ölçekte derecelendirildi. Kollajen yüzdesi %30 altında olanlar +, %30-50 arası olanlar ++, %51-70 arası olanlar +++ ve %71 üzerinde olanlar ise ++++ olarak derecelendirildi.

Rat prostat dokuları yine beş mikronluk kesitler halinde kesilerek musküler ve glandüler yapılar değerlendirilmek üzere Hematoksilen Eozin (HE) boyası ile boyandı, 200x büyütmede ışık mikroskobu altında incelendi.

### 3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Normallik değerlendirilmesi sonucunda değişkenlerin grup bazında karşılaştırılması için Tek Yönlü Varyans Analizi; zaman

bazında karşılaştırmak için Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi; Grup-zaman bazında karşılaştırılması için ise Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir. P değerleri 0.05'ten küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapılmıştır. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY)

## 4. BULGULAR

### 4.1. Penil kavernozaal Basınçlar

Kavernozaal sinir elektrik stimülasyonu ile oluşan maksimum penil İKB değişimi ortalamaları; 2.5V için Grup 1'de  $8.05 \pm 14.58$  mmHg, Grup 2'de  $2.86 \pm 3.97$  mmHg ve Grup 3'te ise  $2.06 \pm 2.85$  mmHg olarak saptandı. Gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.278$ ). 5V için maksimum İKB ortalamaları; Grup 1'de  $25.70 \pm 30.30$  mmHg, Grup 2'de  $15.07 \pm 15.08$  mmHg, Grup 3'te  $15.15 \pm 13.21$  mmHg olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.438$ ). 7.5V için maksimum İKB değişimi ortalamaları; Grup 1'de  $62.17 \pm 30.89$  mmHg, Grup 2'de  $35.27 \pm 31.94$  mmHg, Grup 3'te ise  $36.01 \pm 19.20$  mmHg olarak hesaplandı. Grup 2 ve 3'te basınç azalmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.066$ ).

İKB değişimi ortalamaları, Grup 2 ve 3'te Grup 1'e göre %50 civarında azalmış olmasına ve işlem esnasında kalitatif değerlendirmede kontrol grubuna göre Grup 2 ve 3'te erektil yanıtta belirgin azalma izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanamaması, İKB değişimleri standart sapmasının yüksek olmasına bağlandı. Yani kimi ratlarda 2.5V elektrik stimülasyonu ile maksimum İKB değişimi gerçekleşirken, kimi ratlarda bu değişim 5V veya 7.5V elektrik stimülasyonu ile gerçekleşti.

Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizinde, her bir voltta kavernozaal sinir elektrik stimülasyonu için maksimum penil intrakavernozaal basınç değişimi ortalamalarının grup içi karşılaştırmalarında, tüm gruplarda 2.5V ile oluşan maksimum basınç değişimlerine göre 5V ve 7.5V ile oluşan maksimum basınç değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ). Yine tüm

gruplarda 2.5V ve 5V ile oluşan maksimum basınç değişimlerine göre, 7.5V ile oluşan maksimum basınç değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 6). Genel olarak tüm gruplarda kavernoza sinir elektrik stimülasyonu voltajı arttıkça maksimum penil intrakavernoza sinir basınç değişimi ortalamalarının arttığı görüldü (Şekil 8).

**Tablo 6:** Her bir voltajda kavernoza sinir elektrik stimülasyonu için maksimum intrakavernoza sinir basınç değişimi ortalamaları.

	<b>Kontrol Grubu (mmHg) (n=10)</b>	<b>Finasterid Grubu (mmHg) (n=10)</b>	<b>Dutasterid Grubu (mmHg) (n=10)</b>	<b>p*</b>
<b>Ölçüm 2.5V</b>	8.05±14.58	2.86±3.97	2.06±2.85	0.278
<b>Ölçüm 5V</b>	25.70±30.30	15.07±15.08 <sup>b</sup>	15.15±13.21 <sup>d</sup>	0.438
<b>Ölçüm 7.5V</b>	62.17±30.89 <sup>a</sup>	35.27±31.94 <sup>c</sup>	36.01±19.20 <sup>e</sup>	0.066
<b>p**</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	

Tekrarlı Ölçümlerde İki Yönlü Varyans Analizi  
Grup:  $p=0.104$ ; Zaman:  $p<0.001$ ; GrupxZaman:  $p=0.168$

\*Tek Yönlü Varyans Analizi

\*\*Tekrarlı Ölçümlerde Tek Yönlü Varyans Analizi

<sup>a</sup> Ölçüm 2.5V ve Ölçüm 5V ile arasında anlamlı ilişki bulundu.

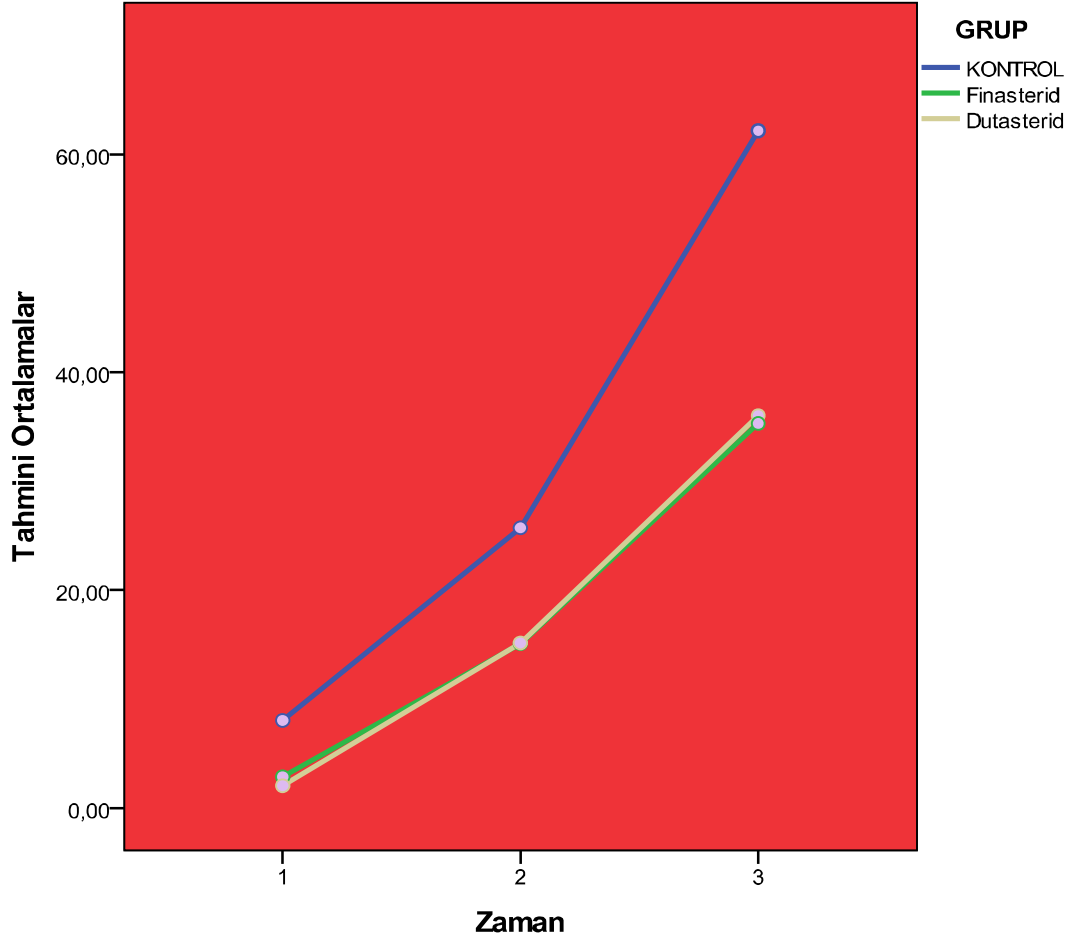
<sup>b</sup> Ölçüm 2.5V ile arasında anlamlı ilişki bulundu.

<sup>c</sup> Ölçüm 2.5V ve Ölçüm 5V ile arasında anlamlı ilişki bulundu.

<sup>d</sup> Ölçüm 2.5V ile arasında anlamlı ilişki bulundu.

<sup>e</sup> Ölçüm 2.5V ve Ölçüm 5V ile arasında anlamlı ilişki bulundu.

Veriler Ort±SS şeklinde verilmiştir.



**Şekil 8:** Grupların ortalama İKB değerlerinin zamana göre değişimi.

#### 4.2. Serum Hormon Düzeyleri

Grup 2 ve 3'te FSH değerlerinin artmasına rağmen tüm grupların ortalama serum FSH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $P=0.248$ ). Yine tüm grupların ortalama serum LH düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $P=0.377$ ).

Grup 2'de ortalama serum testosteron düzeyi, Grup 1'e göre anlamlı şekilde artmış olarak saptandı ( $P<0.001$ ). Yine Grup 3 ortalama serum testosteron düzeyi, Grup 1'e göre anlamlı şekilde artmış olarak saptandı ( $P<0.001$ ). Bundan başka Grup 2 ve Grup 3 arasında serum testosteron seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm gruplar arası serum DHT düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $P=0.621$ ) (Tablo 7). Bu durum muhtemel DHT rezervlerinin varlığına bağlanabilir.

**Tablo 7:** Gruplararası ortalama hormonal değerler.

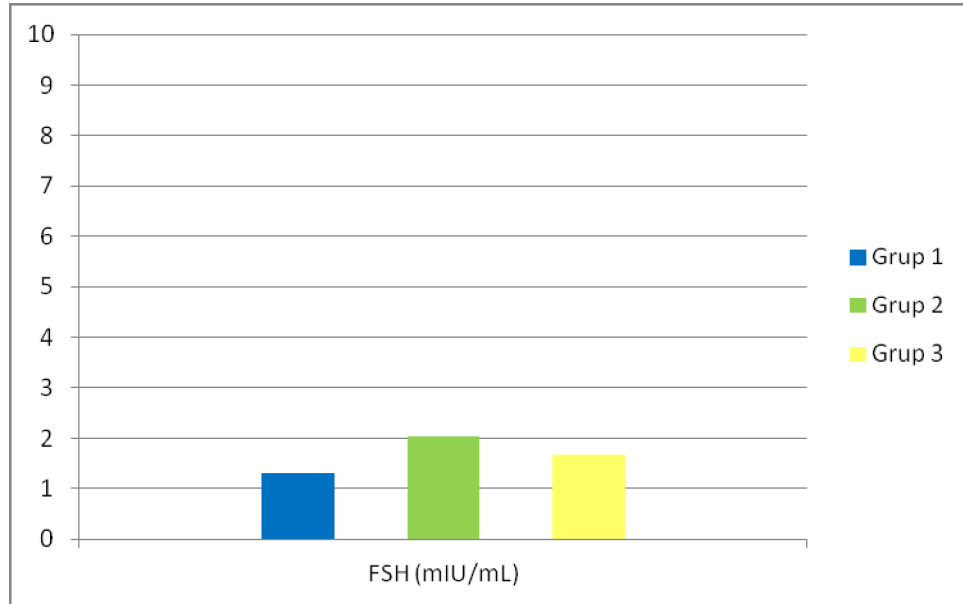
	<b>Kontrol Grubu (n=10)</b>	<b>Finasterid Grubu (n=10)</b>	<b>Dutasterid Grubu (n=10)</b>	<b>P*</b>
<b>FSH (mIU/mL)</b>	1.29±0.59	2.04±1.43	1.68±0.70	0.248
<b>LH (mIU/mL)</b>	6.80±0.39	6.80±0.35	6.99±0.31	0.377
<b>Testosteron (pg/mL)</b>	308.97±146.29	628.40±153.97 <sup>a</sup>	613.64±179.24 <sup>b</sup>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Dihidrotestosteron (pg/mL)</b>	2.57±1.07	2.90±1.23	2.43±0.96	0.621

\*Tek Yönlü Varyans Analizi

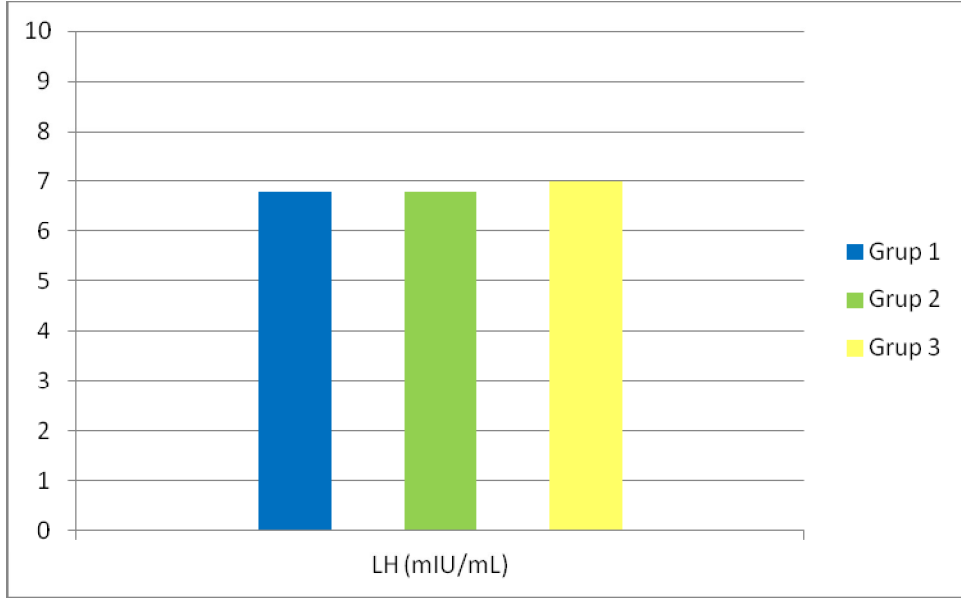
<sup>a</sup> Kontrol Grubu ile arasında anlamlı ilişki bulundu.

<sup>b</sup> Finasterid grubu ile arasında anlamlı ilişki bulundu.

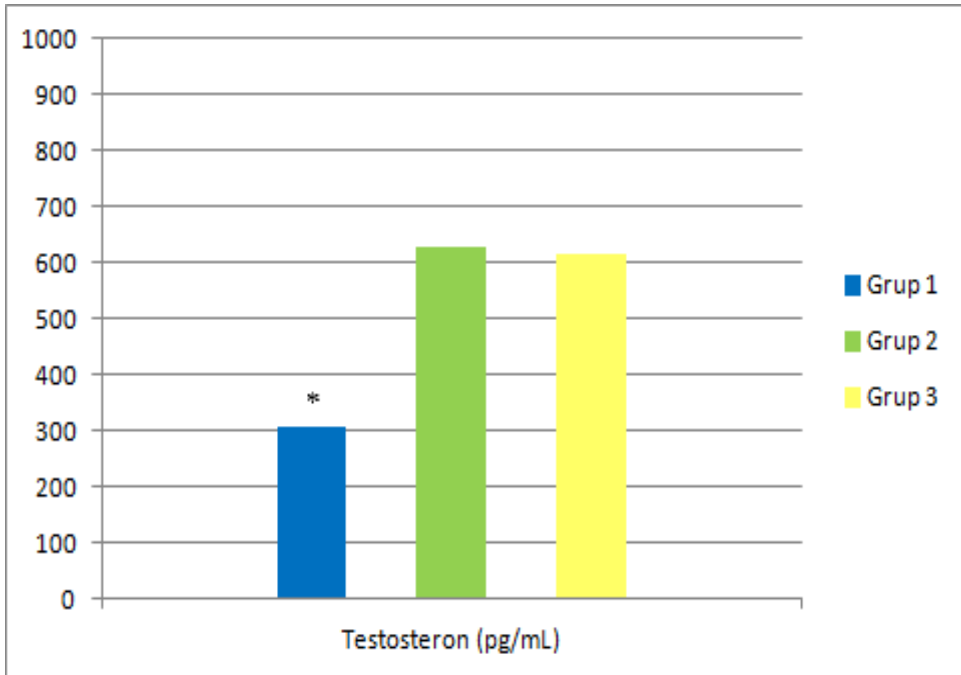
Veriler Ort±SS şeklinde verilmiştir.



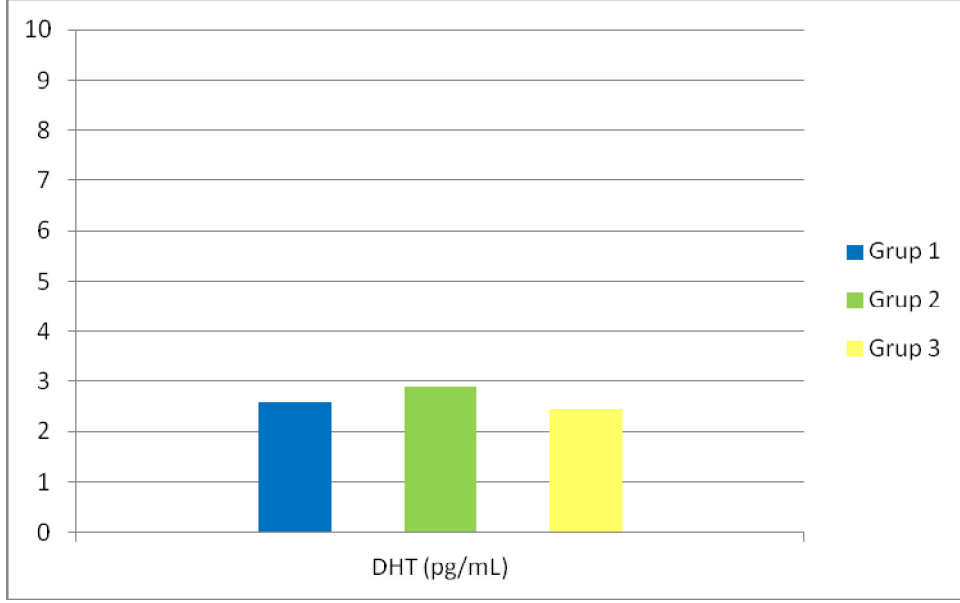
**Şekil 9:** Grupların ortalama serum FSH düzeyleri (P>0.05).



**Şekil 10:** Grupların ortalama serum LH düzeyleri ( $P>0.05$ ).



**Şekil 11:** Grupların ortalama serum testosteron düzeyleri (\*  $P<0.001$ ).

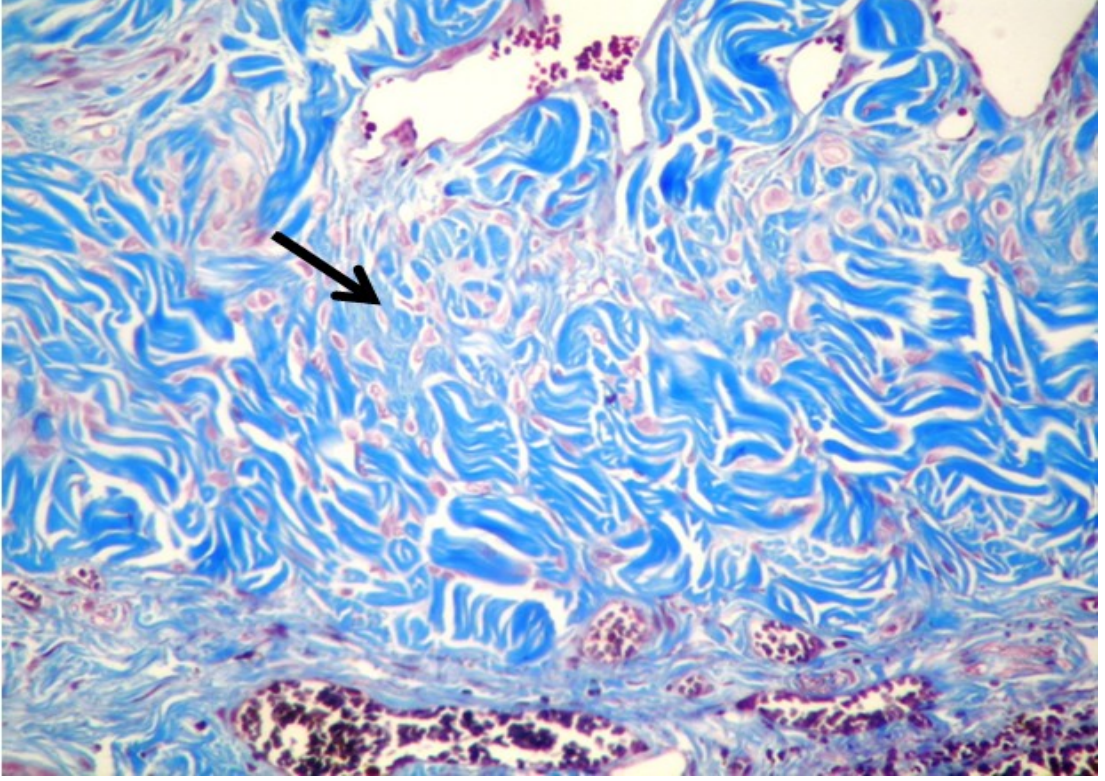


**Şekil 12:** Grupların ortalama serum DHT düzeyleri ( $P>0.05$ ).

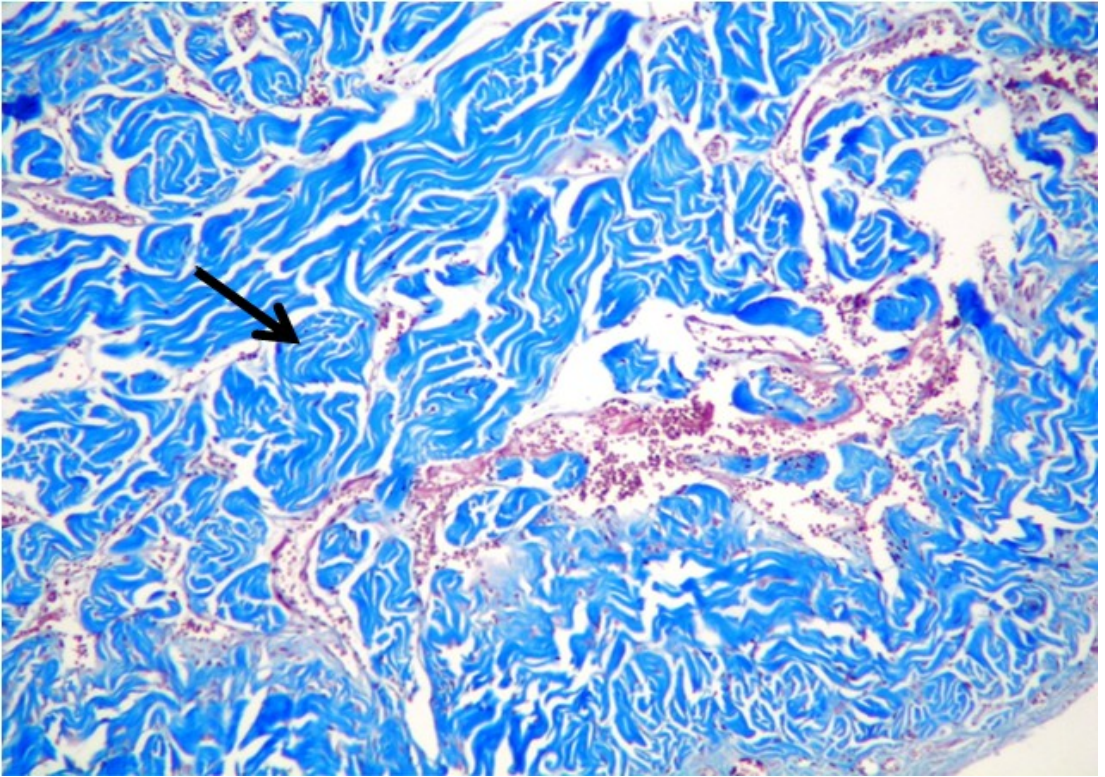
### 4.3. Penis Morfolojisi

Grup 1'le (Resim 5) kıyaslandığında, Grup 2 (Resim 6) ve Grup 3'te (Resim 7) kollajen yoğunluğu belirgin artmış olarak izlendi. Grup 1'de (+++) ve (++++) kollajen yoğunluğu hiç görülmezken, Grup 2 ve Grup 3'te (+) kollajen yoğunluğu hiç görülmedi. Grup 1'de sıçanların %80'inde (+), %20'sinde (++) kollajen yoğunluğu izlendi. Grup 2'de (++) , (+++) ve (++++) kollajen yoğunluğu oranları sırasıyla %50, %30 ve %20 olarak izlendi. Grup 3'te ise (++) , (+++) ve (++++) kollajen yoğunluğu oranları, sırasıyla %30, %40 ve %30 olarak izlendi (Tablo 8).

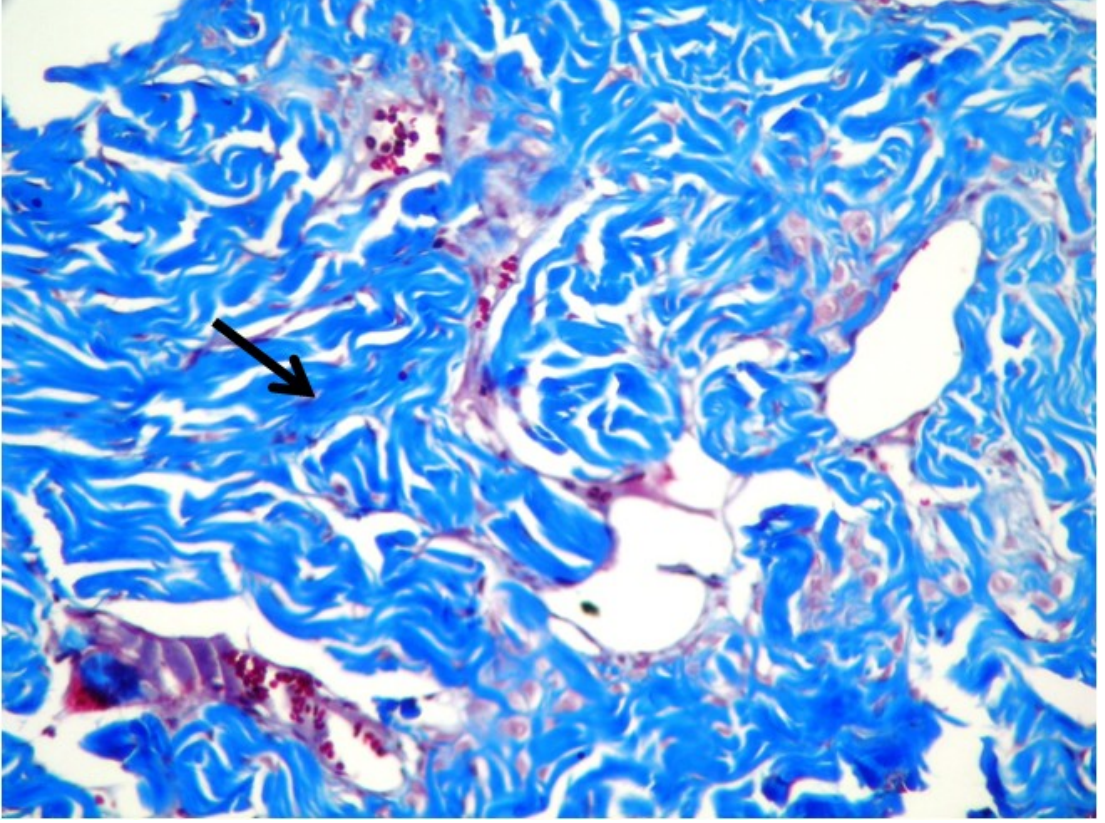




**Resim 5:** Kontrol grubuna (Grup 1) ait penil kavernoza dokuda skor (+) kollajen (mavi boyalı alanlar) yoğunluğu (MT x 400) (siyah ok).



**Resim 6:** Finasterid grubuna (Grup 2) ait penil kavernoza dokuda artmış skor (++) kollajen yoğunluğu (MT x 400) (siyah ok).



**Resim 7:** Dutasterid grubuna (Grup 3) ait penil kavernoza dokuda artmış skor (+++) kollajen yoğunluğu (MT x 400) (siyah ok).

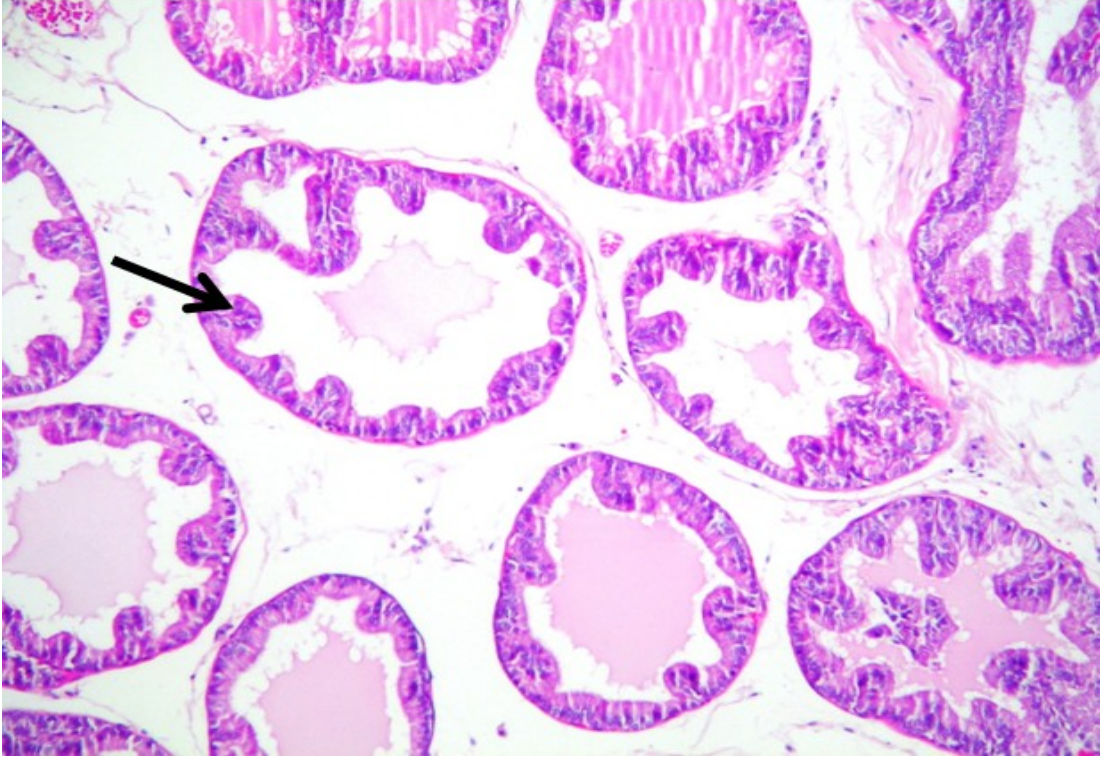
**Tablo 8:** Penil kavernoza dokularda kollajen yoğunluğu derecelendirmesi.

	Kollajen				
	+	++	+++	++++	Total
Grup 1					
n	8	2	0	0	10
%	80	20	0	0	100
Grup 2					
n	0	5	3	2	10
%	0	50	30	20	100
Grup 3					
n	0	3	4	3	10
%	0	30	40	30	100
Total					
n	8	10	7	5	30
%	26.67	33.33	23.33	16.67	100

Her bir alandaki ‘n’ değerlerinin %20’den fazlasının 5’ten küçük olması nedeniyle ‘p’ değeri hesaplanamamıştır.

#### 4.4. Prostat Morfolojisi

Grup 1’de prostat glandüler yapılarında uzun kolumnar epitel ve papiller katlantılar belirgin olarak izlendi (Resim 8). Ancak Grup 3’te daha belirgin olmak üzere, Grup 2 ve 3’te prostat epitelyal dokularında belirgin atrofik değişiklikler görüldü (Resim 9,10).



**Resim 8:** Kontrol grubuna (Grup 1) ait prostat dokusu (HE x 100). Glandüler yapılarda uzun kolumnar epitel ve belirgin papiller katlantılar mevcut (siyah ok).



**Resim 9:** Finasterid grubuna (Grup 2) ait prostat dokusu (HE x 100). Glandüler yapılarda atrofik değişiklikler ve papiller katlantılarda silinme (siyah ok).



**Resim 10:** Dutasterid grubuna (Grup 3) ait postat dokusu (HE x 100). Glandüler yapılarda atrofik değişiklikler ve papiller katlantılarda silinme (siyah ok).

## 5. TARTIŞMA

Erkeklerde ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen BPH ve ED, benzer yaşlarda görülmekte (2,5,12,18,22,59,64,65) ve ortak fizyopatolojiyi paylaşmaktadırlar (124). MMAS çalışması ile Çokuluslu Yaşlanan Erkek İzlem Çalışması (MSAM-7) gibi büyük toplum tabanlı çalışmalarda AÜSS şiddetindeki artışın penil erektil fonksiyonları negatif yönde etkilediği rapor edilmiştir (21,125). BPH, AÜSS ve ED birlikteliğinin patofizyolojisi temelde dört mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlar; nitrik oksit/siklik guanozin monofosfat sinyal yolağında azalma, Rho/Rho Kinaz aktivitesinde artış, sempatik aktivite artışı ve pelvik aterosklerozdur. İleri yaştaki hastalarda metabolik sendrom, diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi ek hastalıklar neticesinde gelişen kronik inflamatuvar süreç ve steroid hormon dengesizliği klinik tablonun kötüleşmesine katkı sağlamaktadır (124). ED ile benzer yaşlarda görülen BPH'nin tedavisinde kullanılan 5ARİ'nin erektil fonksiyon üzerine olan olumsuz etkisi, bireyin yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir. Bununla ilişkili olarak BPH tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olan, yaygın olarak kullanılan 5ARİ'nin, testosteron metabolizması ve cinsel işlev üzerine etkisinin temeli, araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

ED, 40-70 yaş arası erkeklerin yaklaşık %50'sini, 70 yaş üzerinde ise yaklaşık %80'ini etkileyen (12) ve yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan bir sorundur (103). Sağlıklı bir ereksiyon için psikolojik, nörolojik, hormonal, arteriyel, venöz ve sinüzoidal komponentlerin normal olması gereklidir (18). Bu komponentler içerisinde hormonal komponent olan androjenlerin, erektil fonksiyon, libido ve cinsel davranışlar üzerindeki etkileri iyi bilinmektedir (35). Ancak, androjenlerin penil fizyoloji üzerindeki etkisi yıllardır tartışılan bir konu olmuştur. Imperato-McGinley ve ark. 1974 yılında, konjenital 5  $\alpha$ -redüktaz Tip 2 enzim eksikliği sonucu gelişen inkomplet erkek psödohermafroditizminin otozomal resesif bir formunu ortaya koymuşlardır. Psödovaginal-Perineoskrotal Hipospadias ya da Tip 2 Ailesel Erkek Psödohermafroditizm olarak bilinen bu hastalık, 46XY karyotip, iç genital organlarda normal erkek tipi gelişime rağmen dış genital belirsizlik (doğumda dişi fenotip) ve ergenlikte virilizasyon (kılınma artışı) ile karakterizedir.

Bu hastalarda fetal gelişim sırasında düşük DHT düzeyi, dış genital organlarda eksik maskülinizasyon ve yetişkinlikte küçük prostat boyutu ile sonuçlanmaktadır. Yine aynı araştırmacılar, embriyonal mezonefrik kanal yapılarının gelişmesi için testosteronun, ürogenital sinüs ve tüberkülün erkek dış genitallere farklılaşması için ise DHT'nin gerekli olduğunu bildirmişlerdir (126). Bu bilgilerden yola çıkılarak DHT'nin penis ve prostat gelişimi için majör etken androjen olduğu belirtilmiştir.

Androjenler erektil fizyolojide etkilerini ya doğrudan reseptörlerine bağlanarak ya da 5-alfa redüktaz enzimi ile daha aktif şekli olan 5-alfa DHT'ye dönüşerek gösterirler. Deneysel hayvan modellerindeki araştırmalarda androjen yoksunluğunun dorsal sinir yapısında ve endotelial morfolojide bozulma, trabeküler düz kas içeriğinde azalma ve ekstrasellüler matrikste artış ile birlikte penil doku atrofisine yol açtığı görülmüştür (37). Ayrıca, DHT'nin kastre edilmiş ratlarda erektil fonksiyonlarda bozulmayı önlediği ve bu etkinin kısmen NOS seviyelerindeki artışla korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (10). Waldkirch ve ark. testosteron ve DHT'nin, insan kavernozaal arterler ve korpus kavernozaum şeritlerinde noradrenaline bağlı gelişen gerilimi, doza bağlı olarak azalttığını bildirmişlerdir (127). Bu veriler ışığında özellikle DHT olmak üzere androjenlerin erektil fizyolojide etkileri önemli olarak görülmektedir.

Finasterid ve dutasterid, BPH'nın medikal tedavisinde kullanılan, testosteronun daha potent bir androjen olan DHT'ye dönüşümünü katalizleyen 5-alfa redüktaz enzimini inhibe eden ilaçlardır. Erektile fizyolojide ana androjen olan DHT'nin serum düzeylerini %70-90 oranında düşürmektedirler (84,85). 5ARİ'ye bağlı erektil fonksiyon bozukluğu patofizyolojisi, azalmış DHT nedeniyle spongiyoz ve kavernozaal hücrelerin androjen uygulaması ile önlenabilir apoptozu ve NOS aktivitesinin azalması olarak düşünülebilir (10,117,119,120). Birçok klinik çalışmada 5ARİ ve erektil fonksiyon bozukluğu ilişkisi incelenmiştir. Genel olarak klinik çalışmalarda 5ARİ kullanımı ile ilişkili ED oranları %0.8-15.8 olarak bildirilmektedir. Finasterid saç dökülmelerini önlemek için dermatoloji pratiğinde sık kullanılmakta olup (1 mg) buna bağlı olarak ED oranları %0.8-3.8 arasında bildirilirken, BPH'ya bağlı 5 mg kullanılmasıyla ED oranları %3.4-15.8 arasında bildirilmiştir (7,8,55,92,93,99,112). Bununla bağlantılı olarak ortalama yaşları 63 yıl olan toplam 472 BPH'lı olgunun iki yıl boyunca takip edildiği prospektif randomize

bir çalışmada ED oranı finasterid grubunda %15.8 olarak saptanırken, plasebo grubunda %6.3 olarak tespit edilmiştir (112). Lowe ve ark. yaş ortalaması 64 olan 1657 BPH'lı hastada, finasterid 1 mg ve 5 mg'ın 6 yıl boyunca etkinliğini ve yan etkilerini plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada değerlendirmişlerdir (92). İlaç kullanımı ile ilişkili en sık yan etkiler cinsel işlevler üzerine olmuştur ve birinci yıl sonunda ED oranları plasebo grubunda %1.8, finasterid 1 mg ve 5 mg için ise birbirine yakın oranlarda olacak şekilde sırasıyla %5.1 ve %4.8 olarak bulunmuştur. Cinsel yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranları plasebo grubu için %0.2, 1 mg finasterid için %0.7, 5 mg finasterid için ise %1.3 olarak saptanmıştır. Altı yıllık takipte finasterid gruplarında cinsel yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranları ise yıllık %0.5-0.8 arasında saptanmıştır. Altıncı yılın sonunda finasterid 5 mg grubunda ED oranı sadece %0.4 olarak hesaplanmıştır. Cinsel yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakanların bu oranı düşürmüş olabileceği görülmektedir (92). Bu arada unutulmaması gereken bir noktada bu ilçalara bağlı tedaviyi sonlandırmadaki en önemli faktörün cinsel işlevlerin bozulması olduğu gerçeğidir. Gormley ve ark.'nın 895 BPH'lı hastayı değerlendirdiği çift kör plasebo kontrollü benzer bir başka çalışmada da birinci yılın sonunda ED oranları plasebo grubunda %1.7, finasterid 1 mg ve 5 mg için ise sırasıyla %5 ve %3.4 olarak, plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış oranlarda bulunmuştur (7). Her iki çalışmada da 1 mg finasterid kullanımı ile birinci yıl sonunda ED oranlarının 5 mg kullanıma göre daha yüksek bulunması, 5 mg grubunda cinsel yan etkilere bağlı henüz birinci yılı tamamlamadan tedaviyi bırakanların fazla olmasına bağlanabilir. McConnell ve ark.'nın yine çift kör plasebo kontrollü yaş ortalaması 64 yıl olan 3040 BPH'lı olgunun incelendiği bir çalışmasında, birinci yıl sonunda plasebo grubunda ED %3.7, 5 mg finasterid grubunda %8.1, 4 yıl sonunda ise ED oranları her iki grupta %5.1 olarak bulunmuştur (93).

Dutasterid ile yapılan çalışmalarda da yukarıdakine benzer oranlarda ED görüldüğü anlaşılmaktadır. Buna göre 50 yaş ve üzeri 2802 BPH'lı erkeğin değerlendirildiği Roehrborn ve ark.'nın prospektif bir çalışmasında, 0.5 mg/gün dutasterid verilen grupta birinci yılın sonunda plaseboya göre anlamlı derecede olmak üzere daha yüksek oranda ED bildirilmiştir (dutasterid %6.1, plasebo %3) (99). Andriole ve ark.'nın yaş ortalamaları 66.8 yıl olan 5655 BPH'lı hastayı



değerlendirdiği çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise birinci yıl sonunda ED oranları plasebo grubunda %1.7, dutasterid grubunda ise %4.7 olarak, plasebo grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde artmış oranlarda bulunmuştur (128). Her iki çalışmada da birinci yıl sonunda dutasterid grubunda izlenen artmış ED oranları, ikinci yılda plasebo grubu ile benzer oranlarda izlenmiştir ve araştırmacılar dutasteridin cinsel fonksiyonlar üzerine etkileri göz önüne alındığı zaman tolere edilebilir bir ilaç olduğunu belirtmişlerdir. Çift kör plasebo kontrollü bir başka çalışmada 4325 olgunun incelenmesiyle, dutasterid grubunda cinsel yan etkiler plasebo grubuna göre anlamlı olarak yüksek oranlara bulunmuştur. ED, plasebo grubunda %4 oranında izlenirken dutasterid grubunda %7.3 olarak saptanmıştır. Çalışmayı 2951 olgu tamamlamıştır ve cinsel yan etkiler nedeniyle çalışmadan ayrılma her iki grupta benzer (plasebo 192, dutasterid 193) şekilde olmuştur (129).

Chi ve ark.'nın tedavi öncesi ortalama Uluslararası Cinsel İşlev İndeksi (IIEF) skoru  $22 \pm 5$  olan 73 BPH'lı hastada yaptıkları prospektif bir çalışmada, alfa bloker tedavi ile birinci ay IIEF skorlarında anlamlı değişiklik izlenmemişken, tedaviye dutasterid eklendikten sonraki birinci ayda ortalama IIEF skoru  $15.7 \pm 7.4$  olarak anlamlı şekilde azalmış olarak tespit edilmiştir. Aylık IIEF skoru değerlendirmelerinde puan artışı izlenmesine rağmen birinci yılda dahi tedaviye başlangıç anındaki ortalama skora ulaşılammıştır (birinci yıl IIEF  $20.3 \pm 6.7$ ) (130). Tek bir klinikte BPH nedeniyle 5ARİ kullanan 378 hastanın tedavi verilerinin retrospektif analizinde, finasterid kullanan hastaların %3.6'sında, dutasterid kullanan hastaların ise %7.1'inde ED rapor edilmiştir ve dutasterid grubunda ED oranı finasterid grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış bulunmuştur (131). Ancak genel olarak finasterid ve dutasteridin ED'ye yol açma oranları benzerdir. Yukarıdaki çalışmalardan anlaşılacağı üzere 5ARİ kullanımına bağlı olarak pratikte ED ortaya çıkabilmektedir. Bunun haricinde klinik çalışmalarda 5ARİ'nin kullanımına bağlı olarak ED kadar olmasa da istek bozukluğu, orgazm bozukluğu ve ejakülasyon sorunlarının oluştuğuda bildirilmektedir.

Sadece klinik çalışmalarda değil prelinik çalışmalarda da 5ARİ'nin erektil fonksiyonlar üzerine etkisi açık bir şekilde görülmektedir. Son 40 yılda hayvan çalışmaları, DHT'nin erektil fizyolojide anahtar rolü olduğunu gösterir kanıtlar sağlamıştır (132-134). Ayrıca, hayvan çalışmaları, kastrasyonun erektil cevapta %50

azalmaya neden olduğunu ve testosteron tedavisinin bu etkiyi tersine çevirdiğini göstermiştir. Ancak, kastre ratlara testosteron tedavisi ile birlikte finasterid verildiğinde, testosteronun erektil yanıtı düzeltmediği görülmüştür. Bununla birlikte, yine kastre ratlara, finasterid ile birlikte DHT verildiğinde nNOS ekspresyonunda ve aktivitesinde, elektrik stimülasyonuna erektil cevapta düzelme saptanmıştır (10). Bu durum DHT'nin erektil fizyolojide önemli bir hormon olduğunu ortaya koymaktadır.

Farklı bir çalışmada ratlarda finasterid (4.5 mg/kg, 1 ay) ve kastrasyonun; serum hormon düzeyleri, kavernozaal morfoloji, prostat morfolojisi ve kavernozaal sinir stimülasyonuna intrakavernozaal basınç cevabı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ve finasterid verilen grupta testosteron düzeyleri benzer olarak izlenirken, finasterid ve kastrasyon grubunda DHT düzeyleri anlamlı düzeyde azalmış olarak saptanmıştır. Yine kastrasyon ve finasterid grubunda kavernozaal doku ağırlıklarında anlamlı azalma izlenmiştir. Kastrasyon grubunda kavernozaal doku düz kas oranında belirgin azalma, bağ doku (kollajen) oranında belirgin artma izlenirken, finasterid grubunda doku ağırlığı azalmasına rağmen, düz kas/kollajen oranında değişiklik olmadığı görülmüştür. Prostat örneklerinde ise kastrasyon grubu ve finasterid grubunda atrofik değişiklikler izlenmiştir. Kastrasyon grubunda kavernozaal sinir stimülasyonuna intrakavernozaal basınç cevabı azalmış olarak saptanmışken, kontrol grubu ve finasterid grubu arasında fark saptanmamıştır. Aratırmacılar bu çalışmada 4 haftalık finasterid tedavisinin kavernozaal doku ağırlığını azalttığı, ancak elektriksel kavernozaal sinir stimülasyonuna erektil cevabı etkilemediği sonucuna varmıştır (135). Farklı çalışmalarda 5ARİ tedavisine bağlı kavernozaal dokuların kollajen içeriği değişimi açısından farklı sonuçlar verilse de, çalışmamızda vizüel skorlamada kontrol grubu ile kıyaslandığında finasterid grubunda anlamlı artmış kollajen birikimi izlendi. Prostatik dokuların değerlendirmesinde ise yine kontrol grubu ile kıyaslandığında finasterid grubunda anlamlı atrofik değişiklikler izlendi. Kavernozaal ve prostatik doku ağırlıkları ölçümünde çok hassas terazi kullanılamamasına bağlı olarak doku ağırlıkları kıyaslanamadı. Finasteridin yaşlı (16 aylık) ratlarda uzun dönem (16 hafta) kullanımının kavernozaal dokular ve erektil cevap üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi grubunda kavernozaal düz kas hücre oranında azalma ve

apoptozis, kollajen oranında artma, eNOS aktivitesinde azalma ve invivo değerlendirilmede erektil yanıtta anlamlı azalma izlenmiştir (136).

Benzer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda, eşzamanlı ortalama arteriyel basınç ölçülmemesi nedeniyle, total intrakavernozal basınç yerine, maksimum İKB değişimi hesaplandı. İKB değişimi ortalamaları finasterid grubunda dutasterid grubu ile benzer saptandı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise İKB değişimi ortalamaları finasterid grubunda %50 civarında azalmış izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığı görüldü. Bu durum İKB değişimleri standart sapmasının yüksek olmasına bağlandı. Genel olarak tüm gruplarda kavernozaal sinir elektrik stimülasyonu voltajı arttıkça maksimum penil intrakavernozal basınç değişimi ortalamalarının arttığı görüldü. Ancak istatistiksel inceleme sonuçlarına göre finasterid tedavisinin elektriksel kavernozaal sinir stimülasyona erektil cevabı etkilemediği sonucuna varıldı.

Mevcut çalışmalarda 5ARİ ile tedavi gruplarında serum DHT düzeyinde azalma bildirilmektedir. Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında finasterid grubunda serum DHT düzeyinde azalma görülmesine rağmen, bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Deney süresinin artmasıyla DHT düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görülebileceği düşünülebilir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında finasterid grubunda serum testosteron düzeyi artmış olarak bulundu.

Finasterid gibi dutasteridin de deneysel çalışmalarda penil kavernozaal doku ve prostat üzerine olan etkileri incelenmiştir. Bununla ilişkili olarak dutasteridin ratlarda kavernozaal dokular ve erektil cevap üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi grubunda ortalama serum DHT düzeyinde %86.5 baskılanma, kavernozaal dokularda artmış kollajen birikiminin yanı sıra nNOS aktivitesinde azalma, invivo değerlendirilmede erektil yanıtta anlamlı azalma izlenmiştir. Kavernozaal düz kas şeritlerinin gevşeyici ve kontraktıl özelliklerinin doku banyolarında değerlendirmesinde ise dutasterid grubunda elektriksel alan stimülasyonu ile asetilkolin cevaplı gevşeme azalmış iken, fenilefrin cevaplı adrenerjik kasılma önemli ölçüde artmış olarak saptanmıştır (54). Öztekin ve ark.'nın ratlarda 6 hafta dutasterid tedavisi sonrası 2 hafta ilacın kesilmesinin (insanda 1 yıllık ilaç kesilmesine denk gelir) ve 8 hafta dutasterid tedavisinin kavernozaal dokular ve

erektil cevap üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmada, kontrol grubu ve tedavinin 2 hafta kesildiği grupla kıyaslandığında, 8 hafta dutasterid verilen grupta invivo değerlendirmede erektil yanıtta anlamlı azalma izlenmiştir. Tedavinin 2 hafta kesildiği grupta ise sekizinci haftanın sonunda değerlendirilen erektil yanıtlar, kontrol grubuna göre düşük düzeyde olmuştur. Yine 8 hafta boyunca dutasterid verilen grupta elektriksel alan stimülasyonu ile asetilkolin cevaplı gevşeme azalmış iken, kontrol grubu ve tedaviye ara verilen grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Sodyum nitroprussid (SNP) ile indüklenen endotel bağımsız gevşeme 8 hafta dutasterid verilen grupta azalmışken, 2 hafta tedaviye ara verme ile bu durumun restore olduğu izlenmiştir. Araştırmacılar dutasteridin ratlarda, kavernoza dokuda gevşeme ve kasılma yanıtlarındaki değişikliklerle ED riskini arttırdığı, erektil fonksiyonda zamana bağlı bir kayba neden olduğu ve bu kaybın kalıcı olabileceği kanaatine varmışlardır (137).

Çalışmamızda dutasteridin İKB değişimi ortalamaları üzerine etkisi, finasterid grubu ile benzer bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, kontrol grubuna göre %50 civarında azalmış olarak saptandı. Ancak, ilaç uygulama süresinin uzun tutulmasıyla bu İKB değişimi ortalamalarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşabileceği düşünülebilir. Yine finasterid grubu ile benzer bir şekilde, kontrol grubu ile kıyaslandığında dutasterid grubunda serum DHT düzeyinde azalma görülmesine rağmen, bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Ancak kontrol grubu ile kıyaslandığında dutasterid grubunda da serum testosteron düzeyi artmış olarak bulundu. Vizüel skorlamada kavernoza dokularda kollajen birikimi, dutasterid grubunda kontrol grubu ve finasterid grubuna göre çok daha belirgin olarak izlendi. Prostatik dokuların değerlendirmesinde ise kontrol grubu ve finasterid grubuna göre dutasterid grubunda atrofik değişiklikler yine çok daha belirgindi. Bu bulgular dutasteridin, klinik çalışmalarda serum DHT düzeylerini finasteride göre daha geç düşürse, hayvan doku çalışmalarında prostatta daha fazla atrofiye neden olabileceğini ve kavernoza dokularda daha fazla kollajen birikimi yapabileceğini göstermektedir. Ancak, klinik çalışmalarda finasterid ve dutasterid kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan cinsel yan etkilerin benzer oranlarda olduğu görülmektedir.

Mevcut prelinik çalışmalarda finasterid ve dutasteridin erektil fonksiyon üzerine olumsuz etkisi gösterilmiş olsada, bizim bilgilerimize göre İngilizce yazılan literatürde finasterid ve dutasteridin birlikte değerlendirildiği deneysel hayvan çalışması henüz bulunmamaktadır. Buna göre çalışmamız her iki 5ARİ'nin rat kavernoza doku, prostat morfolojisi ve elektriksel uyarıya penil kavernoza cevabın değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından önem arz etmektedir.

Literatürde 5ARİ kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan cinsel yan etkilerin ilacın kesilmesinden sonra 6 ay-1 yıl içerisinde olguların ancak %50'ye yakınında düzelmesi ve diğerlerinde kalıcı olması testosteron ve DHT gibi hormonal faktörlerin dışında bulunan bazı mekanizmalar ve yolakların da rolünün olabileceğini göstermektedir. Yine 5ARİ'nin kronik kullanımına bağlı olarak klinikte bazı olgularda depresif yakınmaların olması ve deneysel çalışmalarda beyin içerisinde nöron, astrosit ve glial hücrelerin gelişimi ve androjenlerin sentezinde 5ARİ'nin bulunduğunun belirtilmesi bu düşünceyi desteklemektedir.

5ARİ ve cinsel işlev bozukluğu arasındaki bağlantı literatürün incelenmesi ile kendini göstermektedir. Çeşitli teoriler ne sürülmesine rağmen, 5ARİ ile ilişkili cinsel işlev bozukluğunun kesin mekanizması hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Çalışmamızda kısa dönemde bu alanda daha fazla temel bilgi edinilmesi ve 5ARİ ile ilişkili cinsel işlev bozukluğu mekanizmasına ışık tutulması hedeflenmektedir. Bu çalışmada uzun dönem hedefimiz, BPH tedavisinde kullanılan 5ARİ'ye bağlı gelişen ED'nin medikal tedavisinde komplikasyonlara karşı koruyucu tedavi verilerek, sağlıklı bir cinsel birlikteliğin sürdürülmesine yardımcı olmak ve ileri dönem komplikasyonları ile bunların neden olduğu zararları azaltabilmektir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Semptomatik BPH'lı hastalar için cerrahi ve medikal olmak üzere değişik tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir. Finasterid ve dutasterid semptomatik BPH tedavisinde, alfa blokerlerden sonra en sık kullanılan medikal tedavi seçenekleridir. Ayrıca, androjenik alopesinin tedavisi başta olmak üzere, prostat kanseri önleme denemelerinde de kullanılmaktadırlar (79).

5ARİ ile tedaviler, ortalama serum DHT düzeylerinde %95'lere varan düşüşe neden olmaktadır. Kavernozaal düz kas bütünlüğü için androjenler kritik bir öneme sahiptir ve genel olarak çalışmaların sonucuna bakıldığında, DHT yokluğunda erektil fonksiyonda ve kavernozaal düz kas dokusunda anlamlı bir azalma, kollajende ise belirgin bir artış görülmektedir.

ED, kişinin benlik saygısına ilave olarak, hem bireyin hem de partnerinin yaşam kalitesinde azalmaya neden olan, aile içi ilişkileri etkileyerek sosyal çekilmelere yol açabilen bir toplum sağlığı sorunudur. Randomize kontrollü çalışmaların sonucuna göre 5ARİ kullanımının doza bağlı olmak üzere %0.8-15.8 arasında ED'ye neden olduğu görülmekle birlikte, bu ilaçların yüksek etkinliği nedeniyle yan etkileri genellikle gözardı edilebilir durumdadır. Bazı deneysel ve klinik çalışmalarda yan etkileri kalıcı olarak görülebilsede, kar-zarar durumu göz önüne alındığında, cerrahi açısından riskli yaşlı hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olabilmektedirler.

5ARİ ile tedavinin prostat epitelyal dokularda belirgin atrofik değişikliklere ve penil kavernozaal dokularda belirgin kollajen birikimine neden olmasına ilave olarak, penil kavernozaal basınçları istatistiksel olarak anlamlı olmasada azalttığı söylenebilir. Ancak farklı ilaç uygulama sürelerini içeren yeni deneysel çalışmalarla anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Her ne kadar klinik çalışmalarda benzer etkinlik ve yan etki profilleri gösterebilir, çalışmamızda dutasteridin, finasteride göre prostatik dokuda daha fazla atrofi yaptığı ve kavernozaal dokuda daha yoğun kollajen birikimine neden olduğu görülmüştür. Yan etki profillerinin, yaptıkları doku değişikliklerinin ve kavernozaal basınç üzerine etkilerinin daha net ortaya konulabilmesi için, gelecek prospektif randomize çift kör klinik çalışmalar ile deneysel çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Özkeçeli R, Satar N. Üriner sistem taş hastalığı. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y (ED.). Temel Üroloji Kitabı. 4. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi. 2011: 657-87.
2. Akdaş A, Çevik İ. Benign Prostat Hiperplazisi. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y (ED.). Temel Üroloji Kitabı. 4. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi. 2011: 915-34.
3. Dönmez İ, Mungan A. BPH Prevalansı Ve Ülke Gerçekleri. Üroonkoloji Bülteni 2011; 10: 11-4.
4. Karabulut A. Ürogenital Sistem Embriyolojisi. Türk Üroloji Derneği Tıpta Uzmanlık Öğrencileri Sınava Hazırlık Kursu Ankara Ders Notları Kitabı 2009: 29-42.
5. Keser B. BPH Tanısı İle Medikal Veya Cerrahi Tedavi Uygulanan Hastalarda Tedavi Etkinliğinin Üroflowmetri Ve IPSS Parametreleri Kullanılarak Kıyaslanması. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, 2009.
6. Atılğan D, Yaşar A, Erdemir F ve ark. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Kullanılan Dört Alfa Blokör Ajanın Etkinliklerinin Karşılaştırılması. J Clin Anal Med 2011; 2: 27-31.
7. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC ve ark. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. N Engl J Med 1992; 327: 1185-91.
8. O'Leary M.P, Roehrborn C.G, Andriole G ve ark. Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor. BJU Int 2003; 92: 262-6.
9. Ankaralı S. Ereksiyon Fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Urology-Special Topics 2013; 6: 1-6.
10. Lugg JA, Rajfer J, González-Cadavid NF. Dihydrotestosterone is the active androgen in the maintenance of nitric oxide-mediated penile erection in the rat. Endocrinology 1995; 136:1495-501.

11. Gürbüz N, Taşcı Aİ. Dünya ve Türkiye'deki erektil disfonksiyonun epidemiyolojisi. In: Kadioğlu A. (ED.). Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı. Türk Androloji Derneği Yayını. 2004, 57-74.
12. Leu TF. Penil Ereksiyonun Fizyolojisi ve Eretil Disfonksiyonun Patofizyolojisi. In: Yaman Ö (çeviri ED.). Campbell-Walsh Üroloji. 10. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi. 2014: 688-748.
13. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 3. Baskı, Adana: Nobel Tıp Kitabevleri, 1999: 987-1008.
14. Chung BI, Sommer G, Brooks JD. Alt Üriner sistem ve Erkek Genital Sisteminin Anatomisi. In: Yaman Ö (çeviri ED.). Campbell-Walsh Üroloji. 10. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi. 2014: 33-70.
15. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191-236.
16. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO ve ark. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357: 762-74.
17. Rosenberg MT, Sadovsky R. Identification and diagnosis of premature ejaculation. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 903-8.
18. Akkuş E. Erkek Cinsel İşlev Bozuklukları. Epidemiyoloji, Fizyopatoloji ve Tanı. In: Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y (ED.). Temel Üroloji Kitabı. 4. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi. 2011:1099-152.
19. Brenot PH. Male Impotence: a historical perspective. *L' Esprit du Temps*, Paris: 1994.
20. Roach M. Bonk: The Curious Coupling of Science and Sex. New York: W.W. Norton & Co, 2009: 149-152.
21. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG ve ark. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
22. Akkus E, Kadioğlu A, Esen A ve ark. Prevalence and Correlates of Erectile Dysfunction in Turkey: A Population-Based Study. *European Urology* 2002; 41: 298-304.



23. Lizza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. *Int J Impot Res* 1999; 11: 141.
24. Michal V, Ruzbarsky V. Histological changes in the penile arterial bed with aging and diabetes. In: Zorgniotti A, Rossi G (ED.). *Vasculogenic Impotence: Proceedings of the First International Conference on Corpus Cavernosum Revascularization*. Springfield, 1980: 113-9.
25. Levine FJ, Greenfield AJ, Goldstein I. Arteriographically determined occlusive disease within the hypogastric-cavernous bed in impotent patients following blunt perineal and pelvic trauma. *J Urol* 1990; 144: 1147.
26. Rosen MP, Greenfield AJ, Walker TG ve ark. Arteriogenic impotence: findings in 195 impotent men examined with selective internal pudendal angiography. Young Investigator's Award. *Radiology* 1990; 174: 1043.
27. Virag R, Bouilly P, Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet* 1985; 1: 181.
28. Sullivan ME, Thompson CS, Dashwood MR ve ark. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc Res* 1999; 43: 658.
29. Rajfer J, Rosciszewski A, Mehringer M. Prevalence of corporeal venous leakage in impotent men. *J Urol* 1988; 140: 69.
30. Metz P, Ebbehøj J, Uhrenholdt A ve ark. Peyronie's disease and erectile failure. *J Urol* 1983; 130: 1103.
31. Christ GJ, Maayani S, Valcic M ve ark. Pharmacological studies of human erectile tissue: characteristics of spontaneous contractions and alterations in alpha-adrenoceptor responsiveness with age and disease in isolated tissues. *Br J Pharmacol* 1990; 101: 375.
32. Abicht J. Testing the autonomic system. In: Jonas U, Thoh W, Steif C (ED.). *Berlin Erectile Dysfunction*. 1991: 187-194.
33. Sachs B, Meisel R. The physiology of male sexual behavior. In: Knobil E, Neill J, Ewing L (ED.). *The Physiology of Reproduction*. New York: Raven Press, 1988: 1393–1423.

34. Wermuth L, Stenager E. Sexual aspects of Parkinson's disease. *Semin Neurol* 1992; 12: 125.
35. Mulligan T, Schmitt B. Testosterone for erectile failure. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 517.
36. Graham C, Regan J. Blinded clinical trial of testosterone enanthate in impotent men with low or low-normal serum testosterone levels. *Int J Impot Res* 1992; 144.
37. Özbilen O. Sıçanlarda medikal ve cerrahi kastrasyon sonrası penil kavernöz doku ve tunika albugineada gelişen histopatolojik değişiklikler ve erektil disfonksiyon mekanizmasındaki rolü. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Bölümü, 2008.
38. Shabsigh R. The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World J Urol* 1997; 15: 21-6.
39. Gooren LJ, Saad F. Recent insights into androgen action on the anatomical and physiological substrate of penile erection. *Asian J Androl* 2006; 8: 3-9.
40. Zhang XH, Morelli A, Luconi M. Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum. *Eur Urol* 2005; 47: 409-16.
41. Yassin AA, Saad F. Dramatic improvement of penile venous leakage upon testosterone administration. A case report and review of literature. *Andrologia* 2006; 38: 34-7.
42. Leonard MP, Nickel CJ, Morales A. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J Urol* 1989; 142: 992.
43. Corona G, Wu FC, Forti G ve ark. Thyroid hormones and male sexual function. *Int J Androl* 2012; 35: 668-79
44. Shi MD, Chao JK, Ma MC ve ark. The connection between type 2 diabetes and erectile dysfunction in Taiwanese aboriginal males. *Int J Impot Res* 2014; 26: 235-40.
45. Juenemann KP, Lue TF, Luo JA ve ark. The effect of cigarette smoking on penile erection. *J Urol* 1987; 138: 438-41.
46. Dorey G. Is smoking a cause of erectile dysfunction? A literature review. *Br J Nurs* 2001;10:455-65.

47. Chitale K, Kupelian V, Subak L ve ark. Diabetes, obesity and erectile dysfunction: Field overview and research priorities. *J Urol* 2009; 182: 45-50.
48. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C ve ark. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2978-84.
49. Reriani M, Flammer AJ, Li J, Prasad M ve ark. Microvascular endothelial dysfunction predicts the development of erectile dysfunction in men with coronary atherosclerosis without critical stenoses. *Coron Artery Dis* 2014; 25: 552-7.
50. Miner M, Seftel AD, Nehra A ve ark. Prognostic utility of erectile dysfunction for cardiovascular disease in younger men and those with diabetes. *Am Heart J* 2012; 164: 21-8.
51. Tuncel A, Güzel Ö, Atan A. Erektıl disfonksiyonda rol oynayan risk faktörlerini belirleme. *Androloji Bülteni* 2013; 54: 158-63.
52. Ettala OO, Syvänen KT, Korhonen PE ve ark. High-Intensity Physical Activity, Stable Relationship, and High Education Level Associate with Decreasing Risk of Erectile Dysfunction in 1,000 Apparently Healthy Cardiovascular Risk Subjects. *J Sex Med* 2014;11: 2277-84.
53. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F ve ark. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology, 2014.
54. Pinsky MR, Gur S, Tracey AJ ve ark. The Effects of Chronic 5-Alpha-Reductase Inhibitor (dutasteride) Treatment on Rat Erectile Function. *J Sex Med* 2011; 8: 3066-74.
55. Erdemir F, Harbin A, Hellstrom W. 5-Alpha Reductase Inhibitors and Erectile Dysfunction: The Connection. *J Sex Med* 2008; 5: 2917-24.
56. W. Bruce Shingleton. Prostat Hiperplazisi. In: Yaman Ö (çeviri ED.). *Urology Board Review*. 3. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi. 2011: 161-170.
57. McNeal J. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Insight into etiology. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 477-86.
58. Auffenberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2009; 36: 443-59.

59. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC ve ark. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132: 474-9.
60. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL ve ark. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol 2011; 185: 1793-803.
61. Parsons JK. Modifiable risk factors for benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: new approaches to old problems. J Urol 2007; 178: 395-401.
62. Stroup SP, Palazzi-Churas K, Kopp RP ve ark. Trends in adverse events of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the USA, 1998 to 2008. BJU Int 2012; 109: 84-7.
63. Napalkov P, Maisonneuve P, Boyle P. Worldwide patterns of prevalence and mortality from benign prostatic hyperplasia. Urology 1995; 46: 41-6.
64. Müezzinoğlu T, Lekili M, Gümüş B ve ark. Manisa İli Selçikli Köyü erkeklerinde alt üriner sistem yakınma prevalansı, prostat ağırlığı ve artık idrar ile bağlantısı: topluma dayalı çalışma. Türk Üroloji Dergisi 2000; 26: 339-43.
65. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. J Urol 2005; 173: 1256-61.
66. Centers for Disease Control and Prevention: Trends in aging- United States and worldwide. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52: 101-4.
67. Park HK, Park H, Cho SY ve ark. The prevalence of benign prostatic hyperplasia in elderly men in Korea: a community-based study. Korean J Urol 2009; 50: 843-7.
68. Moore RJ, Gazak JM, Quebbeman JF ve ark. Concentration of dihydrotestosterone and 3-androstenediol in naturally occurring and androgen induced prostatic hyperplasia in the dog. J Clin Invest 1979; 64: 1003-10.
69. Partin A, Oesterling JE, Epstein JI ve ark. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. J Urol 1991; 145: 405-9.
70. McKeehan WL, Adams PS. Heparin binding growth factor/prostatropin attenuates inhibition of rat prostate tumor epithelial cell growth by transforming growth factor type beta. In Vitro Cell Dev. Biol 1988; 24: 243-6.

71. Begun FP, Story MT, Hopp KA ve ark. Regional concentration of basic fibroblastic growth factor in normal and benign hyperplastic human prostates. J Urol 1995; 153: 839-43.
72. Jonas U, Höfner K. Editorial: Symptom scores, watchful waiting and prostate specific antigen levels in benign prostatic hyperplasia. J Urol. 1996; 156: 1040-1.
73. Caine M, Raz S, Ziegler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. BJU. 1975; 47: 193-202.
74. Caine M, Pfau A, Perlberg S. The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. Br J Urol 1976; 48: 255-63.
75. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM ve ark. The longterm effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349: 2387-98.
76. Lowe FC, Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol 2002; 12: 15-8.
77. Holtgrewe HL, Mebust WK, Dowd JB ve ark. Transurethral prostatectomy: Practice aspects of the dominant operation in American Urology. J Urol 1989; 141: 248-53.
78. Matlaga BR, Lingeman JE. Benign Prostat Hipertrofi Cerrahisi. In: Arıkan N (çeviri ED.). Glenn Ürolojik Cerrahi. 7. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi. 2011: 166-175.
79. Wang K, Fan DD, Jin S ve ark. Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications. Asian J Androl 2014; 16: 274-9.
80. Russell DW, Wilson JD. Steroid 5-alpha-reductase: two genes/two enzymes. Ann Rev Biochem 1994; 63: 25-61.
81. Andersson S, Berman DM, Jenkins EP ve ark. Deletion of steroid 5 Alpha reductase 2 gene in male pseudohermaphroditism. Nature 1991; 354:159-61.
82. Bramson HN, Hermann D, Batchelor KW ve ark. Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR. J Pharmacol Exp Ther 1997; 282: 1496-502.
83. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm299754.htm/> 21.05.2015.

- 84.** Sudduth SL, Koronkowski MJ. Finasteride: the first 5 alpha-reductase inhibitor. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 309-325.
- 85.** Şenkul T. Dutasterid, Finasterid ve Kastrasyonun Fare Penis Dokusunda Oluşturduğu Elektron Mikroskobu Değişiklikleri ile Periferik Androjen Seviyeleri ve Nitrik Oksit Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, 2006.
- 86.** Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR ve ark. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2179-84.
- 87.** Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC ve ark. 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: 434-41.
- 88.** Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007; 29: 17-25.
- 89.** Roehrborn CG, Andriole G, Schalken JA ve ark. Dutasteride a novel dual 5-alpha reductase inhibitor, reduces serum DHT to a greater extent versus finasteride and achieves finasteride maximal reduction in a larger proportion of patients. *Eur Urol* 2003; 2: 161.
- 90.** Cindolo L, Berardinelli F, Fanizza C ve ark. Clinical effects and economical impact of dutasteride and finasteride therapy in Italian men with LUTS. *Arch Ital Urol Androl* 2013; 85: 200-6.
- 91.** Andersen JT, Ekman P, Wolf H ve ark. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology* 1995; 46: 631-7.
- 92.** Lowe FC, McConnell JD, Hudson PB ve ark. Long-term 6-year experience with finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 791-6.
- 93.** McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P ve ark. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 557-63.

94. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM ve ark. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215-24.
95. Parsons JK, Schenk JM, Arnold KB ve ark. Prostate Cancer Prevention Trial; Urologic Diseases in America Project. Finasteride reduces the risk of incident clinical benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 62: 234-41.
96. Boyle P, Gould A. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996; 48: 398-405.
97. Denis L. The evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic obstruction. In: Denis L, Griffiths K, Khoury S, Cockett ATK, McConnell J, Chatelain C. *Proceeding 4th International Consultation on benign prostatic hyperplasia*. Paris: plymouth, Plymbridge Distributers Ltd. 1998: 669-84.
98. Dadalı M, Sunay M. Benign Prostat Hiperplazisinin Medikal Tedavisinde 5-Alfa Redüktaz Enzim İnhibitörlerinin Kullanımı. *Turk Urol Sem* 2010; 1: 5-8.
99. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T ve ark. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 63: 709-15.
100. Claus G, Roehrborn. The Clinical Benefits of Dutasteride Treatment for LUTS and BPH. *Rev Urol* 2004; 6: 22-30.
101. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A ve ark. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology* 2013.
102. Canguven O, Burnett AL. The effect of 5 alpha-reductase inhibitors on erectile function. *J Androl* 2008; 29: 514-523.
103. Gur S, Kadowitz PJ, Hellstrom WJ. Effects of 5-alpha reductase inhibitors on erectile function, sexual desire and ejaculation. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 81-90.
104. Kiyokage E, Toida K, Suzuki-Yamamoto T ve ark. Cellular localization of 5 $\alpha$ -reductase in the rat cerebellum. *J Chem Neuroanat*. 2014; 59-60: 8-16.

105. Wessells H, Roy J, Bannow J ve ark. Waldstreicher J, PLESS Study Group. Incidence and severity of sexual adverse experiences in finasteride and placebo-treated men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 579-84.
106. Byrnes CA, Morton AS, Liss CL ve ark. 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.
107. Debruyne F, Barkin J, Van Erps P ve ark. Efficacy and safety of long-term treatment with 5-alpha-reductase inhibitor of dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004; 46: 488-95.
108. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P ve ark. Efficacy and tolerability of Doxazosin and Finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2003; 61: 119-26.
109. Lepor H, Williford WO, Barry MJ ve ark. The efficacy of Terazosin, Finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 533-9.
110. Marberger MJ. Long-term effects of Finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind placebocontrolled, multicenter study. *Urology* 1998; 51: 677-86.
111. Tenover JL, Pagano GA, Morton AS ve ark. Efficacy and tolerability of Finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: A primary care study. *Clin Ther* 1997; 19: 243-58.
112. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC ve ark. 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; 155: 1251-9.
113. Hudson PB, Boake R, Trachtenberg J ve ark. Efficacy of Finasteride is maintained in patients with benign prostatic hyperplasia treated for 5 years. The north American Finasteride study. *Urology* 1999; 53: 690-5.
114. Andriole G, Bostwick DG, Brawley OW ve ark. Effect of Dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192-202.



115. Desgrandchamps F, Droupy S, Irani J ve ark. Effect of dutasteride on the symptoms of benign prostatic hyperplasia, and patient quality of life and discomfort, in clinical practice. *BJU Int.* 2006; 98: 83-8.
116. Traish AM, Munarriz R, O'Connell L ve ark. Effects of medical or surgical castration on erectile function in an animal model. *J Androl* 2003; 24: 381-7.
117. Podlasek CA, Meroz CL, Korolis H ve ark. Sonic hedgehog, the penis and erectile dysfunction: a review of sonic hedgehog signaling in the penis. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 4011-27.
118. Burnett AL. Novel nitric oxide signaling mechanisms regulate the erectile response. *Int J Impot Res* 2004; 16: 15-19.
119. Park KH, Kim SW, Kim KD ve ark. Effects of androgens on the expression of nitric oxide synthase mRNAs in rat corpus cavernosum. *BJU Int* 1999; 83: 327-33.
120. Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology* 2001; 58: 17-24.
121. Seyam RM, Huynh HT, Be'gin LR ve ark. 5a-reductase inhibition induces a biphasic regulatory response in transcription of neuronal and endothelial nitric oxide synthase: New insights into the role of androgenic control of erection. *J Urol* 1997; 157: 1389.
122. 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; 1: 169-74.
123. Erdemir F, Firat F, Markoc F ve ark. The effect of pentoxifylline on penile cavernosal tissues in ischemic priapism-induced rat model. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 1961-7.
124. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT ve ark. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 292-301.
125. Rosen R, Altwein J, Boyle P ve ark. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003;44: 637-649.

- 126.** Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T ve ark. Steroid 5 $\alpha$ -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 1974; 186: 1213-5.
- 127.** Waldkirch E, Uckert S, Schultheiss D ve ark. Non-genomic effects of androgens on isolated human vascular and nonvascular penile erectile tissue. *BJU Int* 2008; 101: 71-5.
- 128.** Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44: 82-8.
- 129.** Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC ve ark. 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; 60: 434-41.
- 130.** Chi BH, Kim SC. Changes in Sexual Function in Benign Prostatic Hyperplasia Patients Taking Dutasteride: 1-Year Follow-Up Results. *Korean J Urol* 2011; 52: 632-6.
- 131.** Kaplan SA, Chung DE, Lee RK ve ark. A 5-year retrospective analysis of 5 $\alpha$ -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: 1052-5.
- 132.** Hart BL. Activation of sexual reflexes of male rats by dihydrotestosterone but not estrogen. *Physiol Behav* 1979; 23: 107-9.
- 133.** Gray GD, Smith ER, Davidson JM. Hormonal regulation of penile erection in castrated male rats. *Physiol Behav* 1980; 24: 463-8.
- 134.** Bradshaw WG, Baum MJ, Awh CC. Attenuation by a 5  $\alpha$ -reductase inhibitor of the activational effect of testosterone propionate on penile erections in castrated male rats. *Endocrinology* 1981; 109: 1047-51.
- 135.** Zhang MG, Wu W, Zhang CM ve ark. Effects of oral finasteride on erectile function in a rat model. *J Sex Med* 2012; 9: 1328-36.
- 136.** Zhang MG, Wang XJ, Shen ZJ ve ark. Long-term oral administration of 5 $\alpha$ -reductase inhibitor attenuates erectile function by inhibiting autophagy and

promoting apoptosis of smooth muscle cells in corpus cavernosum of aged rats. Urology 2013; 82: 743.e9 -15.

- 137.** Oztekin CV, Gur S, Abdulkadir NA ve ark. Incomplete recovery of erectile function in rat after discontinuation of dual 5-alpha reductase inhibitor therapy. J Sex Med 2012; 9: 1773-81.

### **Şekillerin Kaynakları**

1. Putz R, Pabst R. In: Elhan A (çeviri ED.). Sobotta İnsan Anatomisi Atlası Cilt 2: Gövde, Organlar, Alt Ekstremiteler. 1. Baskı, İstanbul: Beta Basım Yayım. 2006: 233-4.
2. <http://physiologyonline.physiology.org/content/28/4/262>.
3. [www.galleryhip.com](http://www.galleryhip.com).
4. Chung BI, Sommer Graham, Brooks J. Alt Üriner Sistem ve Erkek Genital Sisteminin Anatomisi. In: Yaman Ö (çeviri ED.). Campbell-Walsh Üroloji. 10. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basımevi. 2014: 33-70.
5. [www.kaanaydos.com.tr](http://www.kaanaydos.com.tr).