



# Benign Prostat Hiperplazisinde Kullanılan Medikal Tedavilerin Ejakülasyon Üzerine Etkileri

## The Effects of Medical Treatments Used for Benign Prostatic Hyperplasia on Ejaculation

Dr. Ali Kayıkçı<sup>1</sup>, Dr. Coşkun Kaçağan<sup>2</sup>, Dr. Ali Tekin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

<sup>2</sup>Silopi Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Şırnak, Türkiye

### Öz

Tedavi gerektiren benign prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkili ciddi alt üriner sistem semptomları (AÜSS) 50 yaş üzerindeki erkeklerde yaşla birlikte artmaktadır. Yaşla birlikte azalma göstermekle birlikte bu popülasyondaki bireylerin önemli bir kısmı aktif cinsel yaşamlarını devam ettirmektedir. BPH tedavisinde yaygın kullanılan ilaçların birçoğu ejakülasyon dahil olmak üzere cinsel fonksiyonları olumsuz etkileyebilir. BPH tedavisinde en yaygın kullanılan medikal tedavi grubu olan alfa 1 adrenerjik reseptör ( $\alpha$ 1-AR) blokörlerinden ejakülasyon disfonksiyonu ile en fazla ilişkilendirilen ilaçlar silodosin ve tamsulosindir. Silodosin plaseboya göre 32,5 kat ( $p<0,00001$ ), tamsulosin ise 8,6 kat ( $p=0,006$ ) daha fazla ejakülasyon bozukluğuna neden olur. Terazosin, doksazosin ve alfuzosin gibi bu gruptaki diğer ilaçların ejakülasyon üzerine etkileri minimaldir.  $\alpha$ 1-AR blokörlerin ejakülatuar disfonksiyon etkileri ile tedavi etkinliği arasında pozitif istatistiksel bir ilişki söz konusudur. 5-alfa redüktaz inhibitörleri (SARI) libido ve penil ereksiyonda değişiklikler ile birlikte ejakülasyon bozukluğu da oluşturabilir. Finasterid ve dutasterid tedavilerinin ejakülatuar disfonksiyon oranları birbirine benzerdir ve plaseboya göre yaklaşık 3 kat fazladır ( $p<0,0001$ ).  $\alpha$ 1-AR blokör ve SARI kombinasyon tedavisi bu ilaçların tek başına olduğuna göre daha fazla anormal ejakülasyona neden olur. Sonuç olarak  $\alpha$ 1-AR blokörler, SARI ve bunların kombinasyonu değişen derecelerde ejakülatuar disfonksiyona neden olabilir. Yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceğinden BPH'ya bağlı AÜSS nedeniyle medikal tedavi planlanan bireylere bu bilgi verilerek ilaç tercihinde dikkate alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Benign prostat hiperplazisi, alfa 1 adrenerjik reseptör blokör, 5-alfa redüktaz inhibitörleri, ejakülasyon

### Summary

In men, significant lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) requiring treatment increase with aging. Though declining with aging, many individuals in this population sustain their sexual activities. Many drugs commonly used to treat LUTS may have significant adverse effects on sexual functions including ejaculatory function. Among alpha 1 adrenergic receptor ( $\alpha$ 1-AR) blockers, the most commonly used drugs for treatment of BPH, silodosin and tamsulosin have been associated significantly with ejaculatory dysfunction. Silodosin and tamsulosin lead to ejaculatory problems respectively 32.5 ( $p<0.0001$ ) and 8.6 times ( $p=0.006$ ) higher than placebo does. Other drugs in this class such as terazosin, alfuzosin and doxazosin have minimal effects on ejaculation. There seems to be a positive association between development of ejaculatory dysfunction and therapeutic efficacy of the  $\alpha$ 1-AR blockers. In addition to alterations in libido and penile erection, 5-alpha reductase inhibitors (SARI) can cause ejaculatory dysfunction. The rate of abnormal ejaculation with finasteride and dutasteride is similar and three times more than placebo ( $p<0.0001$ ). Abnormal ejaculation is more common with combination therapy of  $\alpha$ 1-AR blockers and SARI than treatment with the individual class of these drugs. In conclusion, treatment with  $\alpha$ 1-AR blockers, SARI or combination of both can cause ejaculatory dysfunction with varying degrees. As this may have a significant impact on quality of life, individuals for whom medical treatment are planned to relieve LUTS due to BPH should be informed and counseled for drug choice.

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia, alpha 1 adrenergic receptor blockers, 5 alpha reductase inhibitors, ejaculation

### Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) 50 yaş üzerindeki erkeklerde görülen alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) en önemli nedenidir (1). AÜSS yaşla birlikte artarak 50-60 yaşları arasında %25'lerden, 80'li yaşlarda %50'lere yükselir. Bir erkeğin hayatı boyunca BPH'ya bağlı AÜSS nedeniyle tedavi gereksinimi yaklaşık %40 olarak hesaplanmaktadır (2).

Eskiden erkeklerde 50-60 yaşlarından itibaren cinsel aktivitenin oldukça azaldığı düşünülürken günümüzde birçok erkek 70'li yaşlarda dahi cinsel yaşamlarını devam ettirmektedir (3). Yaşla

birlikte artış gösteren diğer bir patoloji olan BPH ile cinsel işlev bozuklukları arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (4). Amerika ve Avrupa'da 50-80 yaş arasındaki 12,815 hasta üzerinde yapılan MSAM-7 çalışmasında (Multi-national Survey of the Aging Male) AÜSS'nin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak penil ereksiyon ve ejakülasyon bozukluklarına neden olduğu vurgulanmaktadır (5). Aynı çalışma cinsel işlev bozukluklarının görülme sıklığı ve derecesi ile AÜSS şiddeti arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. AÜSS şiddetinin artması ile en fazla olumsuz etkilenen cinsel işlev, ejakülasyondur (5). BPH ve cinsel işlev bozuklukları arasında önemli ortak patofizyolojik

dinamikler söz konusudur. Bunlar otonomik hiperaktivite ve metabolik sendrom, Rho-kinaz aktivasyonu/endotelin yolu, pelvik ateroskleroz, nitrik oksit sentetaz/nitrik oksit teorileridir (6,7,8,9,10). Bu mekanizmalar bir yana, AÜSS tedavisinde kullanılan ilaçlardan birçoğu doğrudan cinsel işlev bozukluklarına ve özellikle de ejakülatuvar disfonksiyona sebep olabilir.

BPH'ye bağlı komplike olmayan AÜSS tedavisinde bugün için en yaygın kullanılan medikal tedaviler alfa-1 adrenerjik blokörler, 5-alfa redüktaz inhibitörleri (5ARI) ve bu ilaç gruplarının ikili kombinasyonudur. Bu ilaçlar ait oldukları gruba özgü etkileri olmakla birlikte, aynı gruba ait ilaçlar arasında da ejakülasyon üzerine farklı etki söz konusudur. Bu yazıda BPH ile ilişkili AÜSS tedavisinde kullanılan ilaçların spesifik olarak ejakülasyona etkileri güncel literatür eşliğinde kısaca gözden geçirilecektir.

### Alfa-1 Adrenerjik Blokörler

Alfa-1 blokörler, alt üriner sistemde alfa-1 adrenerjik reseptör blokajı yaparak AÜSS tedavisinde yararlı olur (11). Alfa-1 reseptörlerin 3 alt tipi olan 1A, 1B ve 1D üriner sistemde farklı dağılım gösterir (11,12,13,14,15). Prostat stromasında, mesane boynu, seminal vezikül ve duktus deferente alfa-1A daha yoğundur (14). Alfa-1 reseptör blokörlerin bir kısmı (terazosin, doksazosin ve alfuzosin) her üç reseptör alt tipini bloke ederken, tamsulosin ve özellikle silodosin 1A alt tipini daha fazla etkiler. Günümüzde BPH tedavisinde yaygın olarak kullanılan alfa-1 reseptör blokörleri arasında alfuzosin, doksazosin, terazosin, tamsulosin, ve silodosin sayılabilir. Alfa-1 reseptör blokörlerinin yan etki profilleri birbirinden farklılık göstermektedir (16). Tamsulosin, alfuzosin kardiyovasküler yan etkileri terazosin ve doksazosine göre anlamlı olarak daha az olmakla beraber tamsulosinin ejakülasyon üzerine olan olumsuz etkileri daha fazladır (17). Alfa blokörler etki mekanizmalarından dolayı erektil disfonksiyon üzerine olumlu etkilere sahipken ejakülasyon üzerine olumsuz etkide bulunmaktadırlar (18). Prostat, mesane boynu ve üretrada düz kas gevşemesine bağlı olarak retrograd ejakülasyon oluşmaktadır (19).

Ejakülatuvar disfonksiyon açısından alfa-1 blokörler incelendiğinde selektif alfa-1A blokajı yapan tamsulosinde ejakülatuvar fonksiyonları olumsuz yönde etkileme oranı (%5-10), terazosin, doksazosin ve alfuzosine (%1) göre daha yüksektir (20). Toplam 3076 hasta üzerinde yapılan ve alfuzosinin seksüel fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran bir çalışmada bir yıl süre ile tedavi alan hastaların 'The International Prostate Symptom Score' Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS), ejakülat hacmi ve ejakülasyonda ağrı ölçütlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye sağladığı ortaya çıkmıştır (21). Hellstrom ve Sikka'nın (22) 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada ise ejakülat hacminde azalma alfuzosin tedavisi alanlarda %21, tamsulosin tedavisinde ise %90 civarındadır (2). Komplet anejakülasyon alfuzosin tedavisinde görülmezken tamsulosin tedavisi alanlarda %35 civarındadır. Bu çalışmada ayrıca alfuzosin ve tamsulosinin ejakülasyon sonrası idrarda sperm konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmektedir. Hellstrom ve Sikka'nın (23) plasebo kontrollü bir çalışmalarında tamsulosinin plasebo ve alfuzosin grubuna göre sperm fonksiyonları üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Tamsulosinin prostat, seminal vezikül, duktus deferens ve üretradaki etkilerinin yanı sıra merkezi sinir sisteminde de ejakülasyonu olumsuz yönde etkileyecek mekanizmaları vardır.

Ejakülasyonun santral kontrolü 5HT-A ve D2 reseptörlerine bağlıdır ve tamsulosinin bu reseptörlere de afinitesi oldukça fazladır (24). Tamsulosin ayrıca bulbospongioz kaslardaki kontraksiyonları D2 antagonist etkisi ile engelleyebilmektedir (25).

Sakata ve Morita., (26) silodosinin 4 haftalık tedavi sonrasında IPSS üzerinde anlamlı derecede iyileştirmeler yaptığını ancak %42 oranında da ejakülatuvar disfonksiyona sebep olduğunu göstermişlerdir. Seksüel olarak aktif hastalarda silodosin kullanımında ejakülatuvar disfonksiyon oranı %95'lere çıkabilmektedir. Aynı çalışmada, silodosin tedavisi altında ejakülatuvar disfonksiyon riskinin diğer alfa-1 blokörlerin hepsinden daha fazla bildirilmiştir (26). Yokoyama ve ark.'nın (27) çalışmasında ise tamsulosin, naftopidil ve silodosin AÜSS üzerine benzer olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir. Ancak erektil disfonksiyonda düzelmelerin en fazla naftopidil grubunda meydana geldiği, ejakülatuvar bozukluğunun ise silodosin grubunda diğerlerine göre daha sık olduğu gösterilmiştir (27). Kawabe ve ark.'nın (28) yaptıkları çalışmada da tamsulosin tedavisi altında ejakülatuvar disfonksiyon %1,6 oranında, silodosin grubunda ise %22,3 bildirmişlerdir.

Nagai ve ark. (29) silodosin kullanımında ejakülatuvar bozuklukları değerlendirirken transrektal doppler ultrasonografi kullanmışlardır. Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre silodosin ile ilişkili ejakülatuvar bozukluğun retrograd ejakülasyondan çok seminal veziküllerde yetersiz kasılma ve pelvik taban kaslarının yetersiz ritmik kontraksiyonlarda bulunmasından kaynaklanmaktadır.

Masumori ve ark. (30) tarafından tamsulosin ve naftopidil karşılaştırılmış ve tamsulosin grubunda naftopidil grubuna göre ejakülatuvar bozuklukların daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Homma ve ark. (31) silodosin ile yapılan bir çalışmada, IPSS'deki düzelmelerin ejakülatuvar disfonksiyon gelişen grupta normal ejakülasyonlu gruba göre daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer bir çalışma da Roehrborn ve ark. (32) tarafından yapılmış olup, silodosin kullanımı esnasında retrograd ejakülasyon gelişen hastaların IPSS ve Qmax'lerindeki düzelmelerin daha fazla olduğu açıklanmıştır. Bu çalışmalar göstermektedir ki, silodosin kullanımı esnasında ejakülatuvar bozuklukların ortaya çıkması BPH'ya bağlı AÜSS'lerinde düzelmelerin bir yandaşı gibi görünmektedir. Bu nedenle de ejakülatuvar bozukluklar ortaya çıksa dahi hastaların silodosinden memnun oldukları ve silodosin tedavisini %76 oranında devam ettirdikleri gözlenmektedir (26). Silodosin ile tedavi edilen hastalarda semen atılımının hiç olmaması veya azalması, bulbokavernöz kasların ve pelvik taban kaslarının kasılmalarındaki zayıflık nedeniyle orgazmın olmadığı veya azaldığı gösterilmiştir (29,33).

Song ve ark.'nın (34) çalışmasında tamsulosin tedavisi sonrası meydana gelen ejakülatuvar bozuklukların daha sıklıkla prostat hacmi düşük, Qmax değerleri daha yüksek ve rezidüel idrar hacmi daha düşük olan grupta bildirilmiştir.

Avrupa faz 3 çalışmasında ejakülatuvar bozuklukların alfa-1 bloker kullanımını esnasında 65 yaş altı hasta popülasyonunda 65 yaş üstüdekilere göre daha fazla olduğu, plasebo ile tedavi edilenlerde ise bu yaş gruplarının anlamlı bir fark oluşturmadıkları belirtilmektedir (35).

Bir meta-analiz çalışmasında, alfa bloker kullanımının plaseboya göre 5,88 kat ( $p<0,00001$ ) daha fazla ejakülasyon bozukluğuna neden olduğu aynı zamanda silodosinin plaseboya göre 32,5 kat ( $p<0,00001$ ), tamsulosin ise 8,6 kat ( $p=0,006$ ) daha fazla buna neden olduğu vurgulanmıştır (36).

## 5-Alfa Redüktaz İnhibitörleri

Gacci ve ark.'nın (36) şimdiye kadar yayınlanmış ve toplam 11.562 hastayı içeren 7 randomize prospektif çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizde, finasterid tedavisi sonrası ejakülasyon bozukluğunu plaseboya göre istatistiksel olarak daha yüksektir (risk 2,71, %95 güven aralığı 2,00-3,66). Benzer şekilde Roehrborn ve ark.'nın (37) 4325 hasta içeren plasebo kontrollü bir çalışmasında dutasterid tedavisi, plaseboya göre 2,81 kat daha fazla ejakülasyon bozukluğuna neden olmuştur. 5ARİ tedavisinin süresi (<1 yıl veya >1 yıl) ejakülatuar disfonksiyon açısından bir fark oluşturmamaktadır. Literatürdeki finasterid ve dutasteridin karşılaştırıldığı tek çalışmada, her iki ilacın aynı oranda (%2, %95 güven aralığı 0,46-2,07, p=0,95) ejakülasyon bozukluğuna neden olduğu ortaya koyulmuştur (38). Kaplan ve ark.'nın (39) retrospektif olarak değerlendirilen ve 2012 yılında yayımlanmış bir çalışmalarında erektil ve ejakülatuar bozukluğunun dutasterid kullananlar da finasteri de göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

## Alfa-1 Blokör ve 5-Alfa Redüktaz İnhibitörü Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisine ilişkin bilgiler bu tedavinin AB veya 5ARİ monoterapisi ile karşılaştırıldığı çalışmalardan gelmektedir. Kısa süre önce, 4800 katılımcı içeren ve kombinasyon tedavisini alfa-1 blokör karşılaştıran toplam dört randomize prospektif çalışmanın değerlendirildiği meta-analize göre, kombinasyon tedavisi alfa-1 bloköre göre yaklaşık 3 kat daha fazla ejakülatuar disfonksiyona neden olmaktadır (sırasıyla %9,2'ye karşı %2,7, p<0,0001). Tedavi süresi (<1 yıl ve >1 yıl) ile bu eğilimde bir değişiklik söz konusu değildir (36). Aynı meta-analiz değerlendirmesi, kombinasyon tedavisinin 5ARİ tedavisinden daha fazla ejakülasyon bozukluğuna neden olduğunu ortaya koymuştur (sırasıyla %9,2'ye karşı %3,5, p=0,02) (36).

Sonuç olarak; ileri yaştaki erkekler için önemli bir sorun olan BPH'nin medikal tedavisinde sıkça kullanılan ilaçlardan alfa-1 blokörler, 5ARİ ve bunların kombinasyonu, değişen derecelerde ejakülatuar disfonksiyona neden olabilir. Alfa blokörler içinde silodosin ve tamsulosin en fazla ejakülasyon bozukluğu oluşturma potansiyeline sahiptir. 5ARİ finasterid ve dutasterid birbirine benzer şekilde plaseboya göre yaklaşık 3 kez daha fazla ejakülatuar disfonksiyona neden olur. Alfa-1 blokör ve 5ARİ kombinasyonu tedavisinin ejakülasyon bozukluğuna neden olma riski bu ilaçların tek başlarına kullanılmalarına göre 3 kat daha fazladır. Yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceğinden, BPH'ye bağlı AÜSS nedeniyle medikal tedavi planlanan bireylere bu bilgi verilerek ilaç tercihinde dikkate alınmalıdır.

## Yazarlık Katkıları

*Konsept: Ali Kayıkcı, Coşkun Kaçağan, Ali Tekin, Dizayn: Ali Kayıkcı, Coşkun Kaçağan, Ali Tekin, Veri Toplama veya İşleme: Ali Kayıkcı, Coşkun Kaçağan, Ali Tekin, Analiz veya Yorumlama: Ali Kayıkcı, Coşkun Kaçağan, Ali Tekin, Literatür Arama: Ali Kayıkcı, Yazan: Ali Kayıkcı, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.*

## Sorular

Elli yaş üzerinde görülen alt üriner semptomlarının en önemli sebebi nedir?

Günümüzde benign prostat hiperplazisi tedavisinde yaygın olarak kullanılan alfa-1 reseptör blokerler nelerdir?

Kardiovasküler yan etkileri az olan üroselektif bloker ilaçlar nelerdir?

Ejakülatuar sistem üzerine en fazla yan etkiye sahip üroselektif alfa bloker hangisidir?

## Kaynaklar

1. Akbal C, Şimşek F. Alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon. Üroloji Bülteni 2012;21:5-11.
2. Fong YK, Milani S, Djavan B. Natural history and clinical predictors of clinical progression in benign prostatic hyperplasia. Curr Opin Urol 2005;15:35-38.
3. Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. Int J Impotence Res 2000;12:305-311.
4. Murat T, Önder C, Firdovsi M ve ark. BPH'de alfa bloker tedavisi ve cinsel işlevlere etkileri. Türk Üroloji Dergisi 2007;33:24-35.
5. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol 2003;44:637-649.
6. Azadzoï KM, Babayan RK, Kozłowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. J Urol 2003;170:659-663.
7. Azadzoï KM, Schulman RN, Aviram M, Siroky MB. Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. J Urol 2005;174:386-393.
8. Marinese D, Patel R, Walden PD. Mechanistic investigation of the adrenergic induction of ventral prostate hyperplasia in mice. Prostate 2003;54:230-237.
9. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol 2005;174: 1327-1433.
10. Rees RW, Foxwell NA, Ralph DJ, et al. Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. J Urol 2003;170:2517-2522.
11. Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. Br J Urol 1975;47:193-202.
12. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, et al. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. J Urol 1993;150:546-551.
13. Lepor H, Tang R, Meretyk S, Shapiro E. Alpha 1 adrenoceptor subtypes in the human prostate. J Urol 1993;149:640-642.
14. Grasso M, Fortuna F, Lania C, Blanco S. Ejaculatory disorders and alpha1-adrenoceptor antagonists therapy: clinical and experimental researches. J Transl Med 2006;4:31.
15. Nasu K, Moriyama N, Kawabe K, et al. Quantification and distribution of alpha 1-adrenoceptor subtype mRNAs in human prostate: comparison of benign hypertrophied tissue and non-hypertrophied tissue. Br J Pharmacol 1996;119:797-803.
16. McVary KT, Roehrborn CG, vins AL, et al. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2003;170:530-547.
17. de Mey C. Alpha-1 blockers for BPH: are there differences? Eur Urol 1999;36(Suppl 3):52-63.
18. Demir O, Murat N, Aslan G, et al. Effect of doxazosin with and without rho-kinase inhibitor on human corpus cavernosum smooth muscle in the presence of bladder outlet obstruction. J Urol 2006;175:2345-2349.

19. Michel MC. Alpha-1 adrenoceptors and ejaculatory function. *Br J Pharmacol* 2007;152:289-290.
20. Buzelin JM, Delauche-Cavallier MC, Roth S, et al. Clinical uroselectivity: evidence from patients treated with slow-release alfuzosin for symptomatic benign prostatic obstruction. *Br J Urol* 1997;79:898-904.
21. Van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, et al. Alfuzosin 10 mg daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int* 2005;95:603-608.
22. Hellstrom WJ, Sikka SC. Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol* 2006;176:1529-1533.
23. Hellstrom WJ, Sikka SC. Alpha-blockers may adversely affect sperm parameters in healthy adult men, AUA 2006. 1422: Atlanta (abstract).
24. Pulito VL, Li X, Varga SS, et al. An investigation of the uroselective properties of four novel alpha (1a)-adrenergic receptor subtype-selective antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294:224-229.
25. Giuliano FA, Clément P, Denys P, et al. Comparison between tamsulosin and alfuzosin on the expulsion phase of ejaculation in rats. *BJU Int* 2006;98:876-879.
26. Sakata K, Morita T. Investigation of ejaculatory disorder by silodosin in the treatment of prostatic hyperplasia. *BMC Urol* 2012;12:29.
27. Yokoyama T, Hara R, Fukumoto K, et al. Effects of three types of alpha-1 adrenoceptor blocker on lower urinary tract symptoms and sexual function in males with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2011;18:225-230.
28. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y, et al. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 2006;98:1019-1024.
29. Nagai A, Hara R, Yokoyama T, et al. Ejaculatory dysfunction caused by the new alpha1-blocker silodosin: A preliminary study to analyze human ejaculation using color Doppler ultrasonography. *Int J Urol* 2008;15:915-918.
30. Masumori N, Tsukamoto T, Iwasawa A, et al. Ejaculatory disorders caused by alpha-1 blockers for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: comparison of naftopidil and tamsulosin in a randomized multicenter study. *Urol Int* 2009;83:49-54.
31. Homma Y, Kawabe K, Takeda M, et al. Ejaculation disorder is associated with increased efficacy of silodosin for benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2010;76:1446-1450.
32. Roehrborn CG, Kaplan SA, Lepor H, et al. Symptomatic and urodynamic responses in patients with reduced or no seminal emission during silodosin treatment for LUTS and BPH. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011;14:143-148.
33. Shimizu F, Taguri M, Harada Y, et al. Impact of dry ejaculation caused by highly selective alpha1A-blocker: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study in healthy volunteer men. *J Sex Med* 2010;7:1277-1283.
34. Song SH, Son H, Kim KT, et al. Effect of tamsulosin on ejaculatory function in BPH/LUTS. *Asian J Androl* 2011;13:846-850.
35. Chapple CR, Baert L, Thind P, et al. Tamsulosin 0.4 mg once daily: tolerability in older and younger patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol* 1997;32:462-470.
36. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, et al. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2014;11:1554-1566.
37. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434-441.
38. Nickel JC, Gillling P, Tammela TL, et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011;108:388-394.
39. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, et al. 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;66:1052-1055.

Copyright of Üroonkoloji Bülteni is the property of Galenos Yayinevi Tic. LTD. STI and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.