Endoüroloji Bülteni 2013;6:1-6
DOI: 10.5350/ENDO2013060101

Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Alfa Adrenerjik Reseptör Blokeri ve 5-Alfa Redüktaz Enzim İnhibitörü Dışındaki Tedaviler: Endikasyonlar ve Sonuçlar

Yılmaz Aslan[1], Altuğ Tuncel[1], Ali Atan[2]

[1]Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH), erkeklerde alt üriner sistem semptomları (AÜSS)'na neden olan, prostatın transizyonel alanında düz kas ve epitelyal hücre proliferasyonu ile karakterize, prostat'ın kötü huylu olmayan büyümesidir (1). Yaş ve fonksiyonel testis varlığı, BPH'nin ortaya çıkmasında bilinen en önemli etiyolojik faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. BPH gelişimi; 30-40 yaşları arasında %10, 40-50 yaşları arasında %20, 60-70 yaşları arasında %50-60, 70-80 yaşlarından sonra tüm erkeklerde gözlenmektedir (2).

BPH'ne bağlı idrar yapma ve depolama yakınmalarının temel nedeni büyümüş adenom kitlesine, prostat stromasındaki artmış düz kas aktivitesine ve mesane aşırı aktivitesine bağlıdır (3). BPH ile ilişkili AÜSS'nın tedavisinde izlem-gözlem, medikal (alfa adrenerjik reseptör blokeri, 5-alfa redüktaz inhibitörleri, muskarinik reseptör antagonistleri, desmopressin, kombinasyon tedavileri) ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Medikal tedavi uygulanacak hastalarda büyümüş olan adenom kitlesine yönelik 5-alfa redüktaz inhibitörleri, prostat stromasındaki artmış düz kas aktivitesine yönelik alfa adrenerjik reseptör blokerleri ve mesane bileşenine yönelik muskarinik reseptör antagonistleri medikal tedavi seçeneklerinin temelini oluşturur. Medikal tedaviden fayda görmeyen ve/veya BPH'ne bağlı bir takım komplikasyonlar gelişen hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri önerilmektedir (4). Ancak hangi hastaya hangi tedavi verileceği konusunda net değildir. Uygulanacak tedavide etkinlik, yan etki, maliyet gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması, hekim ve hastanın ortak kararı vermesi doğru olacaktır.

Bu derlemede, BPH ile ilişkili AÜSS'nın tedavisinde yaygın olarak kullanılan alfa adrenerjik reseptör blokerleri ve 5-alfa redüktaz enzim inhibitörleri dışındaki medikal tedavi seçenekleri, bu tedavi seçeneklerinin endikasyonları ve sonuçları özetlenmektedir.

A. Fosfodiesteraz Tip 5 (PDE5) Enzim İnhibitörleri

BPH-AÜSS-Erektil disfonksiyon (ED) İlişkisi

Yaşlanan erkeğin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli sağlık problemlerinden olan BPH ve ED, benzer yaşlarda görülmekte ve ortak fizyopatolojiyi paylaşmaktadır. Çok Uluslu Yaşlanan Erkek İzlem Çalışması (MSAM-7) ile Massachusetts Yaşlanan Erkek Çalışması (MMAS) gibi büyük toplum tabanlı çalışmalarda AÜSS şiddetindeki artışın penil erektil fonksiyonları kötü yönde etkilediği rapor edilmiştir (5,6).

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 ateroskleroz'dur. İleri yaştaki hastalarda metabolik sendrom, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon gibi ek hastalıklar neticesinde gelişen kronik inflamatuvar süreç ve steroid hormon dengesizliği klinik tablonun kötüleşmesine katkı sağlamaktadır (7). Son yıllarda PDE5 enzim inhibitörleri, hem penil erektil fonksiyonları düzeltici etkileri hem de BPH ile ilişkili AÜSS'nın giderilmesinde tek ilaç olmaya aday olarak gündeme gelmiştir.

Alt Üriner Sistemde PDE5 enziminin varlığı ve fonksiyonu

Alt üriner sistemde PDE5 enzim aktivitesini inceleyen çalışmalarda, PDE5 enziminin prostat, mesane ve üretrada da yoğun olarak bulunduğunu gösterilmiştir. Truss ve ark.'ları, insan mesanesinde PDE5 enzim aktivitesinin bulunduğunu göstermiştir (8). Kuciel ve Ostrowski, özellikle prostatın glandüler dokusunda olmak üzere stromadaki düz kas ve damar etrafında yoğun PDE5 enzim aktivitesinin olduğunu saptamıştır (9). Çeşitli çalışmalarda, düz kas örneklerindeki karbakol, endotelin-1 veya adrenerjik uyarım ile oluşturulan kasılmaların PDE5 enzim inhibitörlerinin kullanılması ile geri çevrilebildiği gösterilmiştir (10-14). Hayvan çalışmalarında, PDE5 enzim inhibitörlerinin alt üriner sistemdeki damarlarda gevşeme, kan akımında ve doku oksijenizasyonunda artış ve mesanede afferent sinir uyarımında azalma sağlayarak AÜSS'nı düzeltebileceği belirtilmiştir (11,15).

BPH'nde PDE5 enzim inhibitörlerininn kullanımı

Tadalafil 5 mg/gün oral tablet, BPH ile ilişkili AÜSS veya BPH ile ilişkili AÜSS ve beraberinde ED varlığında kullanılmak üzere Amerikan İlaç ve Gıda Güvenliği Dairesi (FDA) tarafından 2011 yılında onay alan ilk ajandır. Sildenafil sitrat ve vardenafil gibi diğer kısa etki süreli PDE5 enzim inhibitörlerinin BPH ile ilişkili AÜSS'nın tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmaması, uzun etki süresi ve yarılanma ömrüne sahip tadalafil'i bu endikasyonda ön plana çıkarmaktadır (16,17).

Roehrborn ve ark.'larının tadalafil için doz bulma çalışmasında, plasebo, 2.5, 5, 10, 20 mg/gün tadalafil tedavilerinin etkinliği değerlendirilmiştir (18). On ülkede, 92 merkezde yapılan randomize, çift kör, placebo kontrollü, paralel dizayn edilmiş, 12 haftalık bu çalışmaya 45 yaş üzerinde, 6 aydan uzun süre AÜSS olan, prostat kanseri olmayan, idrar yapma sonrasındaki rezidüel idrar hacmi <300 ml, idrar yapmadan önce ultrasonografi ile tespit edilen mesane kapasitesi 150-550 ml, işenen idrar hacmi ≥ 125 ml, Uluslar arası Prostat Semptom Skoru (IPSS)≥13, Maksimum İdrar Akım Hızı (Q_{max}) 4-15 ml/sn olan 1058 hasta dahil edilmiştir. IPSS'teki düzelme plasebo ve tadalafil 2.5, 5, 10, 20 mg/gün tedavilerinde sırası ile -2.3, -3.9, -4.9, -5.2 puan olarak saptanmıştır. IPSS'daki düzelme tadalafil'in tüm tedavi dozlarında plasebo'dan üstün bulunmuştur. Bu çalışmada, tadalafil 10 ve 20 mg/gün dozlarında yan etkilerin biraz daha fazla gözlenmesi üzerine tadalafil 5 mg/gün kullanımının BPH ile ilişkili AÜSS'nın tedavisinde en uygun doz olacağı sonucuna varılmıştır. Takip eden çalışmalarda tadalafil tedavisinin IPSS ve yaşam kalitesindeki düzeltici etkisinin ED varlığı ve ED şiddetinden bağımsız olduğu ve mesane fonksiyonlarını olumsuz etkilemediği gösterilmiştir (19,20).

PDE5 enzim inhibitörleri, IPSS ve yaşam kalitesinde düzelme sağlamakta ancak Q_{max}'ta istatistiksel anlamlı artış sağlamamaktadır (21). Oelke ve ark.'larının çalışması, uluslararası literatürdeki bulguların aksini bildiren ilk çalışmadır (22). Bu çalışmada, hastalara 12 hafta süre ile plasebo, tadalafil 5 mg/gün ve tamsulosin 0.4 mg/gün tedavileri verilmiştir. Plasebo, tadalafil ve tamsulosin tedavi gruplarında IPSS değişimi sırası ile -4.2, -6.3 ve -5.7, ortalama Q_{max} artışı ise sırası ile 1.2, 2.4 ve 2.2 ml/sn olarak saptanmıştır. Tadalafil ve tamsulosin verilen tedavi gruplarında IPSS ve Q_{max}'daki düzelme plasebo'ya göre üstün bulunmuştur.

Gacci ve ark.'ları, tek başına PDE5 enzim inhibitörü ile PDE5 enzim inhibitörü ve alfa adrenerjik reseptör blokeri kombinasyon tedavilerinin etkinliğini değerlendirdikleri meta-analiz sonuçlarını yayımlamıştır (23). Bu meta-analizin sonuçlarına göre, tek başına PDE5 enzim inhibitörlerinin plaseboya göre IPSS'te 2.9 puanlık düşüş, Uluslararası Erektil Fonksiyon İndeksi (IIEF) skorunda 5.5 puanlık artış saptanmış, Q_{max}'da değişiklik olmadığı rapor edilmiştir. PDE5 enzim inhibitörü ve alfa adrenerjik reseptör blokeri tedavi kombinasyonunun tek başına alfa bloker tedaviye göre IPSS'da 1.9 puanlık düşüş, IIEF skorunda 3.6 puanlık artış ve Q_{max}'da 1.53 ml/sn artış sağladığı ve kombinasyon tedavisinin daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın yazarları genç, düşük vücut kitle indeksi ve yüksek IPSS'a sahip hastaların tedaviden daha fazla fayda gördüğü vurgulamıştır.

PDE5 enzim inhibitörü ve alfa bloker kombinasyon tedavilerinin kullanılması sırasında dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır. Sildenafil sitrat 50 ya da 100 mg/gün özellikle doksazosin ile ≤4 saat içinde kul-

lanılır ise hipotansiyon etkisi daha belirgin olmaktadır ve başlangıç dozu 25 mg/gün olarak önerilmektedir. Vardenafil, sadece alfa adrenerjik reseptör blokeri tedavisi ile semptomları stabil olan hastalarda önerilmelidir. Tadalafil ile doksazosin'in birlikte kullanımı önerilmemektedir. Ancak, tadalafil'in tamsulosin ile kombine olarak kullanımının güvenli olduğu bildirilmektedir (24).

Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'na göre, PDE5 enzim inhibitör tedavisi erkeklerde BPH ile ilişkili orta-şiddetli derecedeki AÜSS'nı azaltmaktadır (Kanıt derecesi: 1B, Öneri derecesi: Belirtilmemiş) (4). PDE5 enzim inhibitörlerinin BPH ile ilişkili AÜSS ve ED birlikteliğinin tedavisinde kullanımı yukarıdaki veriler göz önüne alındığında uygulanabilir görünmektedir.

B. Muskarinik Reseptör Antagonistleri

Muskarinik reseptörler vücutta çoğunlukla detrusor düz kas hücrelerinde eksprese edilmektedir. Ayrıca tükrük bezi, prostat, mesane üroteliyal hücreleri, periferal ve santral sinir sistemi hücrelerinde de bulunmaktadır. Muskarinik reseptörlerin inhibe edilmesi düz kas hücrelerinin kasılımını ve mesanenin uyarılma eşiğini azaltır. Antimuskarinik etkinin üroteliyum ve/veya santral sinir sistemi tarafından uyarılabileceği düşünülmektedir (4). BPH ile ilişkili AÜSS'nın tedavisinde antikolinerjik ilaçlar son yıllarda kullanıma girmiştir. Erkek ve kadınlarda aşırı aktif mesane (AAM) ve depolama semptomlarının tedavisi için ruhsat almış ve markete sunulan muskarinik reseptör antagonisti ilaçlar Darifenasin, Fesoterodin, Oksibutinin HCL, Propiverin, Solifenasin, Tolterodinve Trospiyum Cl'dür.

Muskarinik reseptör antagonistlerinin etkinliğinin test edilmesi geçmişte genellikle kadınlar üzerinde yapılmıştır. Çünkü kadınlarda AÜSS'na yol açan esas faktörün genellikle mesane kökenli olduğu ve bu nedenle AÜSS'nın mesaneye özel olarak geliştirilen ilaçlar ile tedavi edilebileceği düşünülmüştür. Uluslararası literatürde, mesane çıkım tıkanıklığı bulunmayan erkeklerde ve kadınlardaki AAM semptomlarının muskarinik reseptör antagonistleri ile tedavisi ile ilgili olarak 2 tanesi tolterodin uzamış salınım tablet, 1 tanesi solifenasin 5 mg ve 1 tanesi fesoterodin 4 ve 8 mg olmak üzere toplam 4 adet büyük randomize kontrollü çalışmanın post hoc analizi yer almaktadır (25-28). Bu çalışmalar incelendiği zaman tolterodin'in acil işeme hissi ile birlikte idrar kaçırmayı, 24 saat içerisinde idrara çıkma sıklığını ve acil işeme isteği ile birlikte idrar yapma semptomlarını plasebo'ya göre anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Solifenasin'in ise mesane durumu algılama skalası skorunu, AAM hayat kalite skorunu ve genel olarak hastanın mesanesi ile ilgili olarak problem algılama seviyesini azalttığı bildirilmiştir. Fesoterodin, idrara çıkma sıklığını, acil işeme isteği ile birlikte idrar kaçırmayı, plaseboya göre anlamlı olarak azaltmıştır. Tolterodin kullanan hastalarda yapılan açık uçlu çalışmalarda, bu ajanın gün içerisinde idrar çıkma sıklığı, noktüri sayısı, acil işeme isteği ile birlikte idrar kaçırma ve IPSS'nu anlamlı olarak azalttığı ve bu etkinin tedavinin başlangıcından itibaren 12-25 hafta da halen devam ettiği rapor edilmiştir (29,30).

Uluslararası literatürde, mesane çıkım tıkanıklığı ve AAM senptomları olan erkeklerde muskarinik reseptör antagonistlerinin kullanımı ile ilgili olarak başarısız sonuçlar rapor eden çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. BPH ile ilişkili AÜSS ve beraberinde AAM semptomları olan erkeklerde tolterodin ve tamsulosin kullanımının etkinliği ve güvenilirliğini irdeleyen bir çalışmada, tolterodin monoterapisi'nin acil işeme isteği ile birlikte idrar kaçırma şikayetini anlamlı olarak azalttığı, ancak acil işeme isteği ile birlikte IPSS (toplam skor ve depolama alt skoru) üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (31). Bir analizde, prostat spesifik antijen düzeyi <1.3 ng/ml olan küçük prostat hacmine sahip erkeklerin muskarinik reseptör antagonist tedavisinden fayda görebileceği rapor edilmiştir (32). Diğer çalışmalarda da muskarinik reseptör antagonistleri'nin AAM ile birlikte mesane çıkım tıkanıklığı olan erkeklerdeki semptomları giderdiği rapor edilmiştir (29,33). Az sayıda olguyu içeren randomize kontrollü bir çalışmada ise propiverin HCL kullanan grupta idrar yapma sıklığı ve acil işeme hissi sıklığının tedavinin başlangıç dönemine göre anlamlı derecede gerilediği bildirilmiştir (33).

Muskarinik reseptör antagonistleri hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilir. Plasebo ile karşılaştırıldığı zaman ağız kuruluğu (≤%16), kabızlık (≤%4), idrar yapma zorluğu (≤%2), nazofarenjit (≤%3) ve kulak çınlaması (≤%5) daha fazla görülmektedir. Bu ilaçlar plasebo ile karşılaştırıldığı zaman mesane çıkım tıkanıklığı

olmayan erkeklerde idrar yapma sonrasındaki rezidüel idrar hacmin de artışa neden olmamaktadır (0-5 ml vs -3.6-0 ml) (4). Muskarinik reseptör antagonistlerinden tolterodin ile kısa dönem tedavinin yan etki profili açısından güvenli olduğu rapor edilmektedir (34).

Muskarinik reseptör antagonistleri, özellikle depolama semptomları ön planda olan kişilerde tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Prostat hacmi 30 ml'den az, Q_{max} 10 ml/sn'nin altında ve idrar yaptıktan sonraki rezidüel idrar miktarı 40 ml'den fazla ise bu ajanların tek başına kullanımı uygun değildir. Ancak bu ilaçların alfa adrenerjik reseptör blokeri ilaçlar ile beraber verilmesi uygundur. Eğer idrar yaptıktan sonraki rezidüel idrar miktarı 200 ml'nin üzerinde ise muskarinik reseptör antagonistleri kullanılmamalıdır. Bu ajanları kullanan hastalar AÜSS stabil oluncaya kadar 4-6 haftada bir, daha sonra 6-12 ayda bir kontrol edilmelidir (35).

Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu'na göre, muskarinik reseptör antagonistlerinin orta-şiddetli AÜSS olan ve özellikle mesane depolama semptomlarının baskın olduğu hastalarda kullanılması önerilmektedir (Kanıt derecesi:1b, Öneri derecesi:B). Bu hastalara ilaç kullanımı sırasında akut idrar retansiyonu meydana gelebileceği belirtilmelidir (Kanıt derecesi:4, Öneri derecesi:C) (4).

C. Vazopressin Analoğu Olan Desmopressin

Antidiüretik hormon olan arginin- vazopressin (AVP), vücutta su dengesinin korunmasını sağlar. Bu etkisini böbrekteki toplayıcı kanallarda bulunan Vazopressin 2 (V2) reseptörlerine bağlanarak gösterir. AVP, su emilimini arttırarak toplam idrar hacmini azaltır. AVP'in idrar miktarını kontrol etmek için kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu ajan aynı zamanda Vazopressin 1 (V1) reseptörlerini aktive ederek vazokonstrüksiyon ile birlikte hipertansiyon gelişmesine neden olduğu için bu endikasyonda dikkatli kullanılmalıdır. Aynı zamanda serumda kısa yarılanma ömrüne sahip olduğu için nokturnal poliüri tedavisinde kullanımı uygun değildir (4).

Bugün için markette AVP'in sentetik analoğu olan desmopressin kullanıma sunulmuştur. Bu ajan, V2 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanarak antidiüretik etki gösterir. Ancak V1 reseptörlerine afinite göstermez ve hipertansif etki yaratmaz.

Çeşitli çalışmalarda desmopressin'in nokturnal diürez ve nokturi sıklığını %40 oranında azalttığı bildirilmiştir. Desmopressin, gece yapılan idrar hacmini anlamlı derecede azaltmaktadır (36-38). Çeşitli randomize kontrollü çalışmaları irdeleyen bir meta-analizde, desmopressin'in plasebo ile karşılaştırıldığı zaman nokturi sayısını ve kalitesiz geçirilen uyku zamanını anlamlı olarak azalttığı rapor edilmiştir (39).

Desmopressin'in kısa (<3 hafta) ve uzun (12 ay) dönem çalışmalarda rapor edilen yan etkileri baş ağrısı, bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, ağız kuruması ve hiponatremi (serum sodyum düzeyi <130 mmol/l)'dir. Periferal ödem ve hipertansiyon ise uzun dönem çalışmalarda rapor edilmiştir (38). Hiponatremi, tedavinin başlangıcından hemen sonra yaklaşık olarak %5-7 oranında görülmektedir. Hiponatremi gelişme riski <65 yaş erkeklerde <%1 iken, bu oran >65 yaş erkeklerde %8'dir (40). Son zamanlarda yayımlanan bir analizde, desmopressin'in melt formunun 50-100 mikrogram p.o. yan etki gelişimi açısından güvenli olduğu bildirilmiştir (41).

Desmopressin başlanmadan önce mutlaka noktürinin diğer medikal nedenleri (Diyabetes mellitus, diyabetes insipitus, hiperkalsemi, konjestif kalp yetmezliği, adrenal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, kalsiyum kanal bloker kullanımı, diüretik kullanımı) ekarte edilmelidir. Desmopressin'in ilk dozundan 3 gün sonra mutlaka serum sodyum düzeyine bakılmalıdır. Hastada serum sodyum düzeyi azalmış ise bu ajan kesilmelidir (4,40).

Avrupa Üroloji Birliği Kılavuzu, desmopressin'in nokturnal poliüri'ye ikincil olarak gelişen noktüri tedavisinde kullanımını önermektedir (Kanıt derecesi:1b, Öneri derecesi: A) (4).

Kaynaklar:

1. Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Int J Impot Res 20 (Suppl 3): 11-18, 2008.
2. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. Rev Urol 7: 3-14, 2005.
3. Shapiro E, Lepor H. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 22: 285-290, 1995.
4. Oelke M, Bachman A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'Dow J, Nordling J, de la Rosette JJ. EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol 64: 118-140, 2013.
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994;151:54–61.
6. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). Eur Urol 44: 637-649, 2003.
7. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. Neurourol Urodyn 30: 292-301, 2011.
8. Truss MC, Uckert S, Stief CG, Kuczyk M, Jonas U. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle. I. Identification and characterization. Urol Res 24: 123-128, 1996.
9. Kuciel R, Ostrowski W. Phosphodiesterase from human prostate gland. Bull Soc Chim Biol 52: 1051–1060, 1970.
10. Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D, Lebret T, Validire P, Cathelineau X et al. Signalling pathways involved in sildenafil-induced relaxation of human bladder dome smooth muscle. Br J Pharmacol 160: 1135–1143, 2010.
11. Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. J Sex Med 8: 2746-2760, 2011.
12. Uckert S, Sormes M, Kedia G, Scheller F, Knapp WH, Jonas U et al. Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue. Urology 71: 526-530, 2008.
13. Kedia GT, Uckert S, Kedia M, Kuczyk MA. Effects of phosphodiesterase inhibitors on contraction induced by endothelin-1 of isolated human prostatic tissue. Urology 73: 1397-401, 2009.
14. Kedia GT, Sonnenberg JE, Kuczyk MA, Uckert S. In vitro functional responses of isolated human urethral tissue to phosphodiesterase (PDE) inhibitors. Eur Urol Suppl 10: 291–292, 2011.
15. Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro. Br J Pharmacol 107:178-184, 1992.
16. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil citrate improves erectile function and urinary symptoms in men with erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind trial. J Urol 177: 1071-1077, 2007.
17. Gacci M, Vittori G, Tosi N, Siena G, Rossetti MA, Lapini A et al. A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. J Sex Med 9: 1624-1633, 2012.
18. Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. J Urol 180: 1228-1234, 2008.
19. Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG, Watts SD, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction. Urology 75: 1452-1458, 2010.
20. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, Xu L, Kaminetsky J, Kraus S. Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. J Urol 183: 1092-1097, 2010.
21. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 63: 506-516, 2013.
22. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. Eur Urol 61: 917-25, 2012.
23. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 61: 994-1003, 2012.
24. Wespes E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Moncada I et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/14_Male%20Sexual%20Dysfunction_LR.pdf
25. Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, Rovner ES, Wang JT, Guan Z. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. Urology 68: 328-332, 2006.
26. Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, Kaplan SA, Herschorn S, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. BJU Int 97: 1003-1006.
27. Kaplan SA, Goldfischer ER, Steers WD, Gittelman M, Andoh M, Forero-Schwanhaeuser S. Solifenacin treatment in men with overactive bladder:effects on symptoms and patient-reported outcomes. Aging Male 13: 100-107, 2010.
28. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, MacDiarmid S, Wang JT, Guan Z. Efficacy Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. Urology 75: 1149-1155, 2010.
29. Kaplan A, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenautes lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 174: 2273-2275, 2005.
30. Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. World J Urol 25: 627-633, 2007.

31. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. JAMA 296: 2319-2328, 2006.
32. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. Urology 72: 1061-1067, 2008.
33. Yokohama T, Uematsu K, Watanabe T, Sasaki K, Kumon H, Nagai A. Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and concomitant overactive bladder:a prospective controlled study. Scand J Urol Nephrol 43: 307-314, 2009.
34. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine fort he treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. J Urol 175: 999-1004, 2006.
35. Kaplan SA, Roehrborn CG, Abrams P, Chapple C, Bayendam T, Guan Z. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men:a systematic review. Int J Clin Pract 65:487-507, 2011.
36. Mattiasson A, Abrams P, van Kerrebroeck P, Walter S, Weiss J. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men. BJU Int 89: 855-862, 2002.
37. van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Thüroff J, Riis A, Nørgaard JP. Desmopressin in the treatment of nocturia:a double-blind, placebo-controlled study. Eur Urol 52: 221-229, 2007.
38. Lose G, Mattiasson A, Walter S, Lalos O, van Kerrebroeck P, Abrams P, Freeman R. Clinical experiences with desmopressin for long term treatment of nocturia. J Urol 172: 1021-1025, 2004.
39. Cornu JN, Abrams P, Chapple C, Dmochowski RR, Lemack GE, Michel MC, et al.A contemporary assessment of nocturia:definition, epidemiology, pathophysiology, and management-a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 62: 877-890, 2012.
40. Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia:an analysis of risk factors for hyponatremia. Neurourol Urodyn 23: 302-305, 2004.
41. Juul KV, Klein BM, Sandström R, Erichsen L, Norgaad JP. Gender difference in antidiuretic response to desmopressin. Am J Physiol Renal Physiol 300: F1116-1122, 2011.

Yazışma Adresi:
Altuğ Tuncel
Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
3. Üroloji Kliniği, 06120, Sıhhiye - Ankara
Tel : +90 555 331 33 93
Fax: +90 312 310 34 60
e-mail: tuncelaltug@yahoo.com