

İleri yaş erkeklerde alt üriner sistem semptomlarının medikal tedavisi

Dr. Oktay Demirkesen, Dr. Çetin Demirdağ

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ABSTRACT

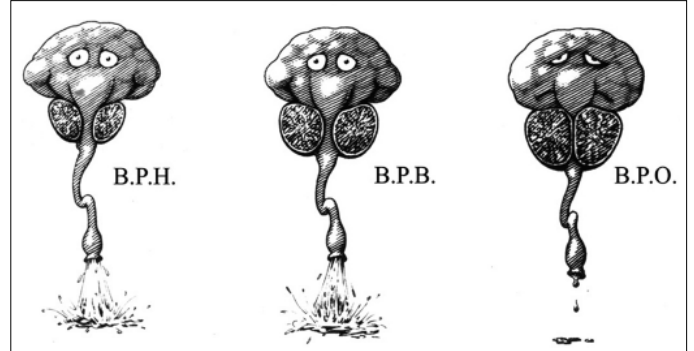
The prevalence and severity of Lower urinary tract symptoms (LUTS) increase with age and have a negative impact on health-related quality of life. LUTS comprise storage symptoms (daytime urinary frequency, nocturia, urgency, urinary incontinence), voiding symptoms (slow stream, splitting or spraying, intermittency, hesitancy, straining, terminal dribble), and postmicturition symptoms (sensation of incomplete emptying, postmicturition dribble).

This review focuses on pharmacotherapeutic options for male LUTS.

ÖZET

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) görülme sıklığı ve şiddeti yaş ile birlikte artmakta ve hayat kalitesi üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. AÜSS depolama (ertelenemeyen sıkışma hissi, idrar kaçırma, sık idrara gitme ve noktüri), boşaltım (kesintili idrar, idrar akımında azalma, bekleme, terminal damlama) ve postmiksiyonel (postmiksiyonel rezidü hissi, postmiksiyonel damlama) semptomları içerir. Bu çalışmada AÜSS olan erkek hastalarda farmakolojik tedavi yaklaşımları araştırıldı.

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) depolama (ertelenemeyen sıkışma hissi, idrar kaçırma, sık idrara gitme ve noktüri), boşaltım (kesintili idrar, idrar akımında azalma, bekleme, terminal damlama) ve postmiksiyonel (postmiksiyonel rezidü hissi) semptomları içerir (1-2). Çok merkezli bir çalışmada 50 ve 80 yaş arasındaki erkeklerin %90'ında çeşitli derecelerde AÜSS bulunmaktadır (3) ve 1271 erkeğin sorgulandığı diğer bir çalışmada da boşaltım tipi AÜSS daha sık görüldüğü saptanmıştır (4).



Şekil 1. İşeme bozukluğuna yol açanın benin prostat hiperplazisi veya benin prostat büyümesi olmadığı, benin prostat büyümesine bağlı mesane çıkım tıkanıklığı (B.P.O., benin prostatik obstrüksiyon) olduğu şekilde görülüyor (44).

“Benign prostat obstrüksiyonu (BPO), ancak BPH’ya bağlı mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) bulunduğu kullanılabilen bir terimdir (2). MÇT, International Continence Society’nin (ICS) belirlediği kriterler ölçüsünde ürodinamik olarak azalmış idrar akımıyla birlikte artmış detrusor basıncının bulunmasıdır (1). Benign prostat büyümesi (BPB) ise BPH ile birlikte veya BPH düşündüren ve histopatolojik olarak tanı konulmamış prostatın hacimsel olarak artışıdır (2).”

Terminoloji

AÜSS terimi Abrams (5) ve Holtgrewe (6) tarafından tariflenmiştir. Benign prostat hiperplazisi (BPH) histopatolojik bir tanım olup, prostatın stromal ve epitelyal elemanlarının hiperplazisidir. (2). Berry ve ark. tarafından beş büyük prevelans çalışması incelendiğinde, otopsi sonucu histopatolojik olarak BPH saptanma sıklığını 50 ve 59 yaş arasında %42 ve 80 yaş üzerinde %88 olarak saptanmıştır (7). BPH sıklıkla AÜSS’yla birlikte olmasına rağmen, mesane işlev bozukluğu, psikojenik bozukluklar, konjestif kalp yetmezliği ve kullanılan ilaçlar gibi prostat dışı nedenlerle de AÜSS gelişebilir (8). Öte yandan histopatolojik olarak tanı konulmuş ve BPH’sı olanların yalnızca %25-50’sinde AÜSS saptanmıştır (9).

Benign prostat obstrüksiyonu (BPO), ancak BPH’ya bağlı mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) bulunduğu kullanılabilen bir terimdir (2).

“Aşırı aktif mesane (AAM), ICS tarafından sık idrara gitme ve noktüri ile birlikte, sıkışma idrar kaçırmanın eşlik ettiği veya etmediği engellenemeyen ani sıkışma hissi olarak tarif edilmektedir ve depolama tipi AÜSS ile benzer semptomları içerirler (2). AAM, Amerika ve Avrupa da erkek ve kadınlarda %16 sıklıkla görülmektedir ve AÜSS gibi yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır (12-13-14).”

MÇT, International Continence Society'nin (ICS) belirlediği kriterler ölçüsünde ürodinamik olarak azalmış idrar akımıyla birlikte artmış detrusor basıncının bulunmasıdır (1). Benign prostat büyümesi (BPB) ise BPH ile birlikte veya BPH düşündüren ve histopatolojik olarak tanı konulmamış prostatın hacimsel olarak artışıdır (2). BPH'si olan hastaların yaklaşık %50'sinde BPB görülmektedir. Üçüncü Uluslararası prostat konsültasyon kitabından alınan bu şekil de terminolojideki bu farklılıklar çok iyi ifade edilmiştir (Şekil 1).

“Medikal tedavi olarak olarak Avrupa (EAU) ve Amerikan (AUA) kılavuzlarında alfa-adrenerjik bloker, 5 alfa-redüktaz inhibitörleri, kombinasyon tedavisi ve fitoterapi seçenekleri görülmektedir. Oysa en son yayımlanan EAU kılavuzu da dahil olmak üzere kılavuzlarda BPH'da medikal tedavi bölümlerinde antimuskariniklerin kullanımı ile ilgili herhangi bir not bulunmamaktadır (20).”

BPB, dinamik (düz kas tonusunda artış) ve statik (doku kitlesinde artış) olarak MÇT'na yol açarak boşaltım ve postmiksyonel semptomlarının oluşmasına neden olabilir (9). BPH'si veya BPB'si olan her hastada AÜSS olmayacağı gibi, her AÜSS olan hastada da BPH ve MÇT olmayabilir. Daha öncede belirtildiği gibi yapılan çalışmalar sonucunda AÜSS olan hastalara yapılan ürodinami ve basınç-akım çalışması sonucunda hastaların yaklaşık %50'sinde MÇT saptanmıştır (10-11).

Aşırı aktif mesane (AAM), ICS tarafından sık idrara gitme ve noktüri ile birlikte, sıkışma idrar kaçırmanın eşlik ettiği veya etmediği engellenemeyen ani sıkışma hissi olarak tarif edilmektedir ve depolama tipi AÜSS ile benzer semptomları içerirler (2). AAM, Amerika ve Avrupa da erkek ve kadınlarda %16 sıklıkla görülmektedir ve AÜSS gibi yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır (12-13-14). AAM semptomları sıklıkla detrusor aşırı aktivitesi (DAA) gibi mesane disfonksiyonları yanında MÇT ile birlikte de görülebilir (15). AAM semptomları olan hastalarda sıklıkla ürodinamik olarak DAA (mesane dolmuş fazında istemsiz detrusor kasılmaları) saptanmaktadır (2). Bu arada MÇT ve DAA de sıklıkla birlikte görülürler. Nitekim AÜSS olan 162 erkeğin incelendiği çalışmada hastaların %45'de ve diğer bir çalışmada da hastaların %50'sinde MÇT ile birlikte DAA saptanmıştır. Ayrıca hastalara MÇT nedeniyle uygulanan cerrahi sonrası tıkanıklığın giderilmesine rağmen bu hastaların %30 ile %50'sinde DAA'nın devam ettiği görülmüştür (16-17).

MÇT santral ve periferik nöral yollarda yeniden yapılanmaya yol açarak nörojenik mesane disfonksiyonun oluşmasına neden olur. MÇT sonucu detrusorun kolinerjik denervasyonunda artış ve muskarinik reseptörlerdeki asetilkolin süpersensitivitesi DAA'nın nedeni olabilir (18). Mesane çıkım direncindeki artış sonucu oluşan iskemi, detrusor kollojenindeki artış, detrusor düz kasındaki elektriksel uyarımdaki değişiklik ve spinal işleme merkezinde oluşan yeniden şekillenmenin hayvan modellerinde DAA oluşturduğu gösterilmiştir (19).

Tedavi

AÜSS olan ve prostat büyümesine bağlı MÇT bulunan belli yaş üzerindeki erkek hastalarda sıklıkla ilaç tedavisi kullanılmaktadır. Medikal tedavi olarak olarak Avrupa (EAU) ve Amerikan (AUA) kılavuzlarında alfa-adrenerjik bloker, 5 alfa-redüktaz inhibitörleri, kombinasyon tedavisi ve fitoterapi seçenekleri görülmektedir. Oysa en son yayımlanan EAU kılavuzu da dahil olmak üzere kılavuzlarda BPH'da medikal tedavi bölümlerinde antimuskariniklerin kullanımı ile ilgili herhangi

bir not bulunmamaktadır (20). Genellikle α -adrenerjik blokerler ilk tercihtir ve anlamlı BPB (>40 cc) olan hastalarda 5 α -redüktaz inhibitörleriyle kombinasyon şeklinde uygulanabilmektedir. Her iki ilaç grubunun da mesane çıkım direncini değişik mekanizmalarla azaltarak etkisini gösterdiği kabul edilmektedir, ancak mesane üzerine etkileri tam bilinmemektedir. Öncelikle bu tedavilerin ayrıntılarına kısaca göz atıp, ardından antimuskariniklerin bu hasta grubunun tedavisindeki yerini değerlendirelim.

Alfa-adrenerjik bloker tedavi: Mesane boynu ve prostat düz kasında, alfa1-adrenerjik etki ile oluşan kasılmaları antogonize ederek etkisini göstermektedir. Ürodinamik çalışmalar da mesane çıkım obstrüksiyonu üzerine belirgin bir azalma yapmadıkları ancak hastaların akım hızlarında artışa neden oldukları saptanmıştır (17). EAU kılavuzunda da belirtilen bir metanalizde alfa-adrenerjik blokerler ile plaseboya oranla idrar akım hızında %16-25, semptomatik olarak ise %30-40 iyileşme sağlandığı belirlenmiştir (21). Bu fark alfa blokerlerin mesane çıkım direncini azaltması dışında başka mekanizmalarla da AÜSS etkilediklerini düşündürmektedir. Bu etkinin mesane boynu ve prostat düz kasında yaralan alfa1 dışındaki adreno-reseptörler veya mesaneye direkt etkili farklı mekanizmalar ile gerçekleştiği öne sürülebilir. Yapılan bir çalışma sonucunda işleme disfonksiyonu olan hastalarda alfa-adrenerjik blokerler etkilerini periüretal, prostatik ve mesane boynu düz kaslarında gevşeme oluşturarak, ekstraprostatik etkilerini de mesane kubbesi düz kası, perferal gangliyonlar, spinal kord ve beyin üzerinden gösterirler.(22)

Bu grupta bulunan ilaçlar arasında minimal farklar olsa da genelde aynı yan etki profiline sahiptirler ve ortostatik hipotansiyon, yorgunluk hissi, baş ağrısı, asteni, nazal konjesyon ve retrograd ejakülasyona neden olabilirler. Hem EAU, hem de AUA kılavuzunda alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin, eşit etki ve benzer yan etki spektrumu ile BPH tedavisinde önerilmektedirken, aynı grup içinde bulunan prazosin ve non selektif alfa-bloker fenoksibenzamin, uygun veri olmaması ve yüksek yan etki profili nedeniyle, BPH tedavisinde önerilmemektedir. Bu bilgilere ek olarak, AUA kılavuzunda hipertansiyon ve kardiyak riski olan hastalarda, doksazosin tedavisi ile konjestif kalp hastalığı insidansında artış olduğu belirtilerek, bu hasta grubunda dikkatli olunması önerilmiştir.

5 alfa-redüktaz inhibitörleri: 5 alfa-redüktaz inhibitörleri intraprostatik dihidrotestosteron seviyesini kastrasyon seviyesine kadar indirmeden düşürerek etki gösterirler. Bu etki sonucunda prostat boyutunda %20-30

Tablo. AÜSS olan ve MÇT bulunan erkeklerde antimuskarinik kullanımına dair çalışmaların kanıt düzeyi ve öneri dereceleri (40).

Yazarlar	Majör zayıf yanları	Kanıt düzeyi	Öneri derecesi	Öneri grade'i
Hakemli dergilerde yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalar				
Athanasopoulos (33)	Küçük hasta sayısı, kısa süreli, kör değil. Randomizasyon yöntemi tanımlanmamış.	2b	B	
Lee (29)	Küçük örneklem boyutlu, kısa süreli, kör değil. Randomizasyon yöntemi tanımlanmamış	2b	B	B
Abrams (34)	Kısa süreli, körleme işleminin başarısı tanımlanmamış. Hasta semptomları hakkında veri yok.	2a	A	A
Hakemli dergilerde yayınlanmış prospektif olgu serileri				
Lee (35)	Çalışma tasarımı; küçük örneklem boyutlu, kısa süreli.	4	C	C
Kaplan (36)	Çalışma tasarımı; küçük örneklem boyutlu, kısa süreli.	4	C	C
Kongre özetleri				
Okada (37)	Çalışma tasarımı; küçük örneklem boyutlu, kısa süreli. Hakemli dergide yayınlanmamış.	4	C	C
Suzuki (38)	Çalışma tasarımı; küçük örneklem boyutlu, kısa süreli. Hakemli dergide yayınlanmamış.	4	C	C
Okada (39)	Çalışma tasarımı; küçük örneklem boyutlu, kısa süreli. Çalışmayı bırakma oranı yüksek. Hakemli dergide yayınlanmamış.	4	C	C

oranında küçülme ve serum PSA düzeyinde azalmaya neden olurlar (23-24). Ayrıca 5 alfa-redüktaz inhibitörlerinin idrar akım hızını artırdığı, BPH'ye bağlı AÜSS'yi azalttığı ve akut üriner retansiyon ve cerrahi riskini azalttığı bildirilmektedir. (25). Bu grupta yer alan finasterid ve dutasterid hem EAU, hem de AUA kılavuzunda aynı etki ve benzer yan etki profili (libidoda azalma, impotans, göğüslerde büyüme ve ağrı) ile büyük prostatı (EAU: >40 ml, AUA: tanımlanmamış) olan hastalarda önerilmektedir.

Kombinasyon tedavisi: Kombinasyon tedavisi, alfa-adrenerjik bloker ve 5 alfa-redüktaz inhibitörlerinin birlikte kullanılmasıdır. Son dönemde yayınlanan MTOPS çalışmasında 5 yıl izlem sonuçlarında kombinasyon tedavisinin, monoterapiye göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (26). Yan etki açısından değerlendirildiğinde kullanılan her ilacın kendisinin neden olabileceği yan etkiler harici kombinasyonun ekstra yan etkisi bulunmamaktadır. Kombinasyon tedavisi her iki kılavuzda da özellikle büyük prostatı olan ve BPH'ne bağlı AÜSS olan hasta grubunda önerilmektedir. Literatürde daha çok finasterid ve doksazosin kombinasyonu ile ilgili bilgi bulunmasına rağmen, her iki kılavuz da diğer kombinasyonlardan benzer etkiyi beklemektedir.

Fitoterapi: Bu tedavi alternatifi hakkında az sayıda randomize çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında fitoterapi etkisinin

“Alt üriner sistem düz kaslarında hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini arttıran ilaçlar gevşemeye yol açarak bu semptomların giderilmesinde kullanılabilirler. Fosfodiesteraz (FDE) inhibitörleri hücre içinde cAMP ve cGMP düzeylerini arttırarak düz kas tonusunu azaltırlar. FDE tip4 ve tip5 daha çok prostat dokusunda, FDE tip1 ve tip4 mesane düz kasında ve FDE tip 5 üretra ve damarlarda fonksiyon göstermektedirler. AÜSS ve erektil disfonksiyonu olan hastalarda sildenafil ve tadalafil gibi FDE etkin olarak kullanılabilirler”

finasterid ve alfa-bloker tedaviye eşdeğer olduğu tespit edilse de etki mekanizması ve uzun dönem etkileri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (27-28). Hem EAU, hem de AUA kılavuzunda fitoterapi henüz önerilmemekle beraber, AUA kılavuzunda araştırma aşamasında olan tedaviler başlığı altında incelenmektedir.

Antimuskarinik tedavi: Geçmişte tek başına veya boşaltım tipi AÜSS ile birlikte depolama tipi AÜSS'leri olan ve prostat büyümesine bağlı MÇT olasılığı bulunan belli yaş üzerindeki erkek hastalarda antimuskariniklerin kullanımından kaçınılması önerilmekteydi (30). Sıkışma ve sık idrara gitme en rahatsız edici semptomlar olarak bildirilmesine rağmen (29), antimuskariniklerin detrusor kontraksiyonunu inhibe ederek bu hastalarda AÜR'ye neden olacağı var sayılmaktaydı. Bu nedenle MÇT olmayan ve sadece AAM semptomları bulunan hastaların %53'üne ilk tedavi olarak alfa-adrenerjik blokerler veya 5 alfa-redüktaz inhibitörlerinin reçete edildiğini rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (31). Ancak son yıllarda AÜSS olan ve MÇT olasılığı bulunan erkeklerde sınırlı sayıda olsa dahi antimuskarinik kullanımına dair öneri derecesi yüksek, randomize kontrollü çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmaların kanıt düzeyi ve öneri dereceleri Tablo1'de özetlenmektedir. Prostat dokusunun kolinerjik inervasyonu stromal ve epitelyal kompartmanların her ikisinden olmaktadır. Prostatın kolinerjik

“Prostat volümü >40 cc olan hastalarda istenirse 5α-redüktaz inhibitörü kombine edilebilmektedir. Bu tedavi ile AÜSS gerilemeyen ve detrusor kasılma yetersizliği düşündürecek anlamlı derece yüksek rezidüsü (>200 veya 300 ml) bulunmayan hastalarda antimuskarinik tedavi düşünülmektedir. Ancak antimuskarinik tedavinin ilk seçenek olarak kullanılması (alfa blokerler ile beraber veya tek başına), uzun süre kullanımdaki (>6 ay) sonuçları ve kaçınılması gereken durumların kesin olarak belirlenmesi gibi yanıtı henüz alınamamış birçok nokta bulunmaktadır.”

inervasyonu sonucu glandüler sekresyonda değişikliğe yol açarak prostat büyümesine neden olabilir (32).

Antimuskarinik ilaçların etkinliği, güvenilirliği ve yan etki profillerini değerlendirilen randomize kontrollü çalışmaların ayrıntılarına bakıldığında; Athanasopoulos ve ark. ürodinamik olarak düşük veya orta dereceli MÇT ile birlikte DAA olan 50 erkek hastayı tamsulosin ve tamsulosin+tolterodin olmak üzere iki gruba randomize ettikleri çalışmalarında; hastaları 3 ay sonra ürodinami ve hayat kalitesi skorlaması ile tekrar değerlendirmişlerdir. Her iki grupta da maksimum idrar akım hızları, ilk detrusor kontraksiyonundaki idrar miktarı ve PMR miktarları benzer olarak saptanmıştır. Sadece kombinasyon grubunda basınç-akım çalışmasında işeme anındaki maksimum detrusor basıncında istatistiksel anlamlı düşüş belirlenmiştir. Hayat kalitesi skoru karşılaştırmasında sadece kombinasyon grubunda istatistiksel anlamlı iyi sonuçlar gözlenmiştir. Her iki grupta da AÜR görülmemiş ve 2 hasta ağız kuruluğu nedeniyle, 2 hasta da ortostatik hipotansiyon (her iki

grupta birer hasta) nedeniyle ilaç kullanımını bırakmak zorunda kalmıştır (33).

Lee ve ark.'nın prospektif, randomize, çift-kör, çok merkezli kontrollü çalışmasında; aşırı aktif mesane (AAM) semptomları olan ve ürodinamik olarak MÇT saptanan 50 yaş ve üzerindeki 211 hasta doksazosin ve doksazosin+propiverin hidroklorid olarak 2 gruba ayrılarak tedavinin etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. İki aylık tedavi sonucunda her iki grupta da idrar sıklığı, maksimum idrar akımı, ortalama idrar volümü ve Uluslararası Prostat Semptom Skor'unda (IPSS) anlamlı düzelme görülmüş ve hasta memnuniyeti kombinasyon grubunda 2,34 kat daha yüksek saptanmıştır. Postmiksiyonel rezidü (PMR) propiverin grubunda daha fazla görülmesine rağmen (PMR: +27cc) hiçbir hastada AÜR gelişmemiştir (29).

Abrams ve ark.'nın randomize, plasebo kontrollü ve ürodinamik olarak MÇT ve DAA olan 222 hastayı içeren çok merkezli çalışmasında ise; tolterodin ve plasebo grubu karşılaştırılmıştır. Üç ay tedavi sonucunda tolterodin grubunda ilk detrusor kontraksiyon volümü (+59cc, p=0.0026) ve maksimal sistometrik kapasitede artış (+67cc, p=0,001) belirlenirken, mesane kasılma indeksinde azalma görülmüştür (-10, p=0,0045). tolterodin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan tepe idrar akım hızı (Q max: -0,7 ml/sn) ve maksimum akımdaki detrusor basıncı değerlerinde azalma saptanmıştır (PdetQmax: -8 cmH2O). Ayrıca tolterodin grubunda residüel volümde (+27 cc, p=0.0038) anlamlı artış görülmesine rağmen AÜR hiçbir hastada gelişmemiştir. Ağız kuruluğu tolterodin grubunda %24 plasebo grubunda %1,4 saptanmasına rağmen genel yan etki görülme profili ve sıklığı her iki grupta da benzer saptanmıştır. Çalışmada antikolinergik ilaçların AAM semptomları olan hastalarda tek başına kullanımının, birlikte MÇT olsa dahi güvenli ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır. Böylece antikolinergik ilaçların detrusor kontraksiyonunu inhibe ederek AAM semptomları olan MÇT'de boşaltım güçlüğüne yol açacağı ve AÜR gelişeceği savının tartışmalı olduğu ortaya konmuştur (34).

Kaplan ve ark.'da BPH ve AÜSS bulunan ve alfa bloker tedavisinin başarılı olmadığı hastalarda uzun salınımlı tolterodin (ER)'nin etkinlik ve tolerans derecesini değerlendirmişlerdir. Çalışmada DAA ve MÇT ürodinamik olarak gösterilmeden tedaviye başlanmıştır. Altıncı ay takiplerini tamamlayan 39 hastada semptom skoru (-6.1), tepe idrar akım hızı

(+1.9 ml/sn) ve postmiksiyonel rezidü (-22ml) değerlerinde anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Antimuskarinik tedavinin mesane uyumunu artırarak tek başına bu sonuçlara sebep olduğu ileri sürülebilir. İdrar retansiyonuna bu çalışma da rastlanmamıştır (41). Roehborn ve ark.'nın benzer bir çalışmasında da AÜSS olan hastalarda uzun salınımlı tolterodin (ER), tamsulosin ve tamsulosin ile birlikte uzun salınımlı tolterodin (ER) kullanımının etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda küçük prostatı ve orta veya şiddetli AAM semptomları olan hastalarda uzun salınımlı tolterodin (ER)'nin ve prostat büyüğünden bağımsız olarak uzun salınımlı tolterodin (ER)+tamsulosin'in etkili tedavi seçenekleri olduğu saptanmıştır (42).

Alt üriner sistem düz kaslarında hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini arttıran ilaçlar gevşemeye yol açarak bu semptomların giderilmesinde kullanılabilir. Fosfodiesteraz (FDE) inhibitörleri hücre içinde cAMP ve cGMP düzeylerini arttırarak düz kas tonusunu azaltırlar. FDE tip4 ve tip5 daha çok prostat dokusunda, FDE tip1 ve tip4 mesane düz kasında ve FDE tip 5 üretra ve damarlarda fonksiyon göstermektedirler. AÜSS ve erektil disfonksiyonu olan hastalarda sildenafil ve tadalafil gibi FDE etkin olarak kullanılabilirler (43).

Sonuç olarak, bu çalışmaların da gösterdiği gibi unutulmaması gereken, özellikle ileri yaş grubu erkeklerde AÜSS oluşumunun çok faktörlü olduğu ve tedavi planlamasında prostata büyümesine bağlı tıkanıklık ve mesane işlev bozukluğunun birlikte düşünülmesi gerekliliğidir. Günümüzde yukarıda anılan çalışmalar sonucunda oluşan uygulama, AÜSS olan ve MÇT şüphesi bulunan hastalarda ilk seçenek olarak α- bloker tedavi şeklindedir. Prostat volümü >40 cc olan hastalarda istenirse 5α-redüktaz inhibitörü kombine edilebilmektedir. Bu tedavi ile AÜSS gerilemeyen ve detrusor kasılma yetersizliği düşündürecek anlamlı derece yüksek rezidüsü (>200 veya 300 ml) bulunmayan hastalarda antimuskarinik tedavi düşünülmektedir. Ancak antimuskarinik tedavinin ilk seçenek olarak kullanılması (alfa blokerler ile beraber veya tek başına), uzun süre kullanımdaki (>6 ay) sonuçları ve kaçınılması gereken durumların kesin olarak belirlenmesi gibi yanıtı henüz alınamamış birçok nokta bulunmaktadır. Bu nedenle iyi planlanmış, geniş hasta gruplarını içeren uzun dönem takip sonuçları olan ve bu sorulara yanıt arayan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Abrams P, Griffiths D, Hofner K, et al. The urodynamic assessment of lower urinary tract symptoms (committee 7). In: Chatelain C, Denis L, Foo KT, Khoury S, Mc Connell J, editors. *Benign Prostatic Hyperplasia*. 5th International Consultation on BPH; 2001. p. 227–82.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the International Continence Society. *Neurol Urodyn* 2002;21:167–78.
3. 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: 637–49.
4. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, et al. The International Continence Society “Benign Prostatic Hyperplasia” Study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* 1997; 157:885–9.
5. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for “prostatism”. *BMJ* 1994;308:929–30.
6. Holtgrewe HL. Current trends in management of men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998;51:1–7.
7. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132:474–9.
8. Ameda K, Sullivan MP, Bae RJ, Yalla SV. Urodynamic characterization of nonobstructive voiding dysfunction in symptomatic elderly men. *J Urol* 1999;162:142–6.
9. Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology* 1999;53:1–6.
10. Laniado ME, Ockrim JL, Marronaro A, Tubaro A, Carter SS. Serum prostate-specific antigen to predict the presence of bladder outlet obstruction in men with urinary symptoms. *BJU Int* 2004;94:1283–6.
11. Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon TA. Symptoms, prostate volume, and urodynamic findings in elderly male volunteers without and with LUTS and in patients with LUTS suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;58:966–71.
12. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20:327–36.
13. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760–6.
14. Temml C, Heidler S, Ponholzer A, Madersbacher S. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol* 2005;48:622–7.
15. Wein AJ. Bladder outlet obstruction—an overview. *Adv Exp Med Biol* 1995;385:3–5.
16. Fusco F, Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP. Videourodynamic studies in men with lower urinary tract symptoms: a comparison of community based versus referral urological practices. *J Urol* 2001;166:910–3.
17. Lee JY, Kim HW, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodin in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004;94:817–20.
18. Sibley GN. The physiological response of the detrusor muscle to experimental bladder outflow obstruction in the pig. *Br J Urol* 1987;60:332–6.
19. Steers W. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol* 2002;4:57–18.
20. J. de la Rosette, G. Alivizatos, S. Madersbacher, C. Rioja Sanz, J. Nordling, M. Emberton, S. Gravas, M.C. Michel, M. Oelke, Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia 2008 EAU.
21. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC et al: Efficacy and safety of finasterid therapy for benign prostatic hyperplasia: Results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *Can Med Assoc J*, 155: 1251-1259, 1996.
22. Ruggieri MR Sr, Braverman AS, Pontari MA. Combined use of alpha-adrenergic and muscarinic antagonists for the treatment of voiding dysfunction. *J Urol*. 2005 Nov;174(5):1743-8.
23. Vaugan D, Imperato-McGinley J, McConnell J et al: Long-term (7 to 8 year) experience with finasterid in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 60: 1040-1044, 2002.
24. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC et al: The effect of finasterid in men with benign prostatic hyperplasia. The finasterid Study Group. *N Eng J Med*, 327: 1185-1191, 1992.
25. McConnel JD, the MTOPS Steering Committee: The long term effects of medical therapy on the progression of BPH: Results from the MTOPS trial. *J Urol*, 167: 1042-1044, 2002.
26. Lowe FC, Fagelman E: Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 12: 15-18, 2002.
27. Fagelman E, Lowe FC: Herbal medications in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.*, 29: 23-29, 2002.
28. Lee KS, Choo MS, Kim DY, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol* 2005;174:1334–8.
29. McGuire, E. J.: Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract. In: Campbell’s Urology. Edited by P. C. Walsh, R. Gittes, A. Perlmutter and T. Stamey. Philadelphia: W. B. Saunders, p. 633, 1986
30. Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, et al: Healthrelated quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urology* 51: 428–436, 1998.
31. Jumadilova Z, Harris H, del Aguila M, et al: Agent selection for overactive bladder patients with and without documented comorbid benign prostatic hyperplasia (read by title). Presented at the International Continence Society Meeting, Montreal, Canada, August 28 to September 2, 2005.
32. Witte LP, Chapple CR, de la Rosette JJ, Michel MC. Cholinergic innervation and muscarinic receptors in the human prostate. *Eur Urol*. 2008 Aug;54(2):326-34. Epub 2007 Dec 17.
33. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisfis J, Perimenis P, Barbaliias G. Combination treatment with an α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003;169:2253–6.
34. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodin for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006;175:999–1004.
35. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodin in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004;94:817–20.
36. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. tolterodin extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005;174: 2273–6.
37. Okada H, Shirakawa T, Muto S, et al. Propiverine hydrochloride relieves irritative symptoms of benign prostatic hyperplasia [abstract]. *J Urol* 2004;171:1358.
38. Suzuki Y, Takasaka S, Kishimoto K, et al. Combination treatment with an alpha-1-blocker plus an anticholinergic for the patients with suspected bladder outlet obstruction (boo) concomitant with overactive bladder (OAB). 2004 ICS annual meeting [abstract 471].
39. Lim E, Chia SJ. Combination therapy using alpha-blocker and antimuscarinic drugs in men with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction and an overactive bladder: is it safe and efficacious? 2005 ICS annual meeting [abstract 205].
40. Novara G, Galfano A, Ficarra V, Artibani W. Anticholinergic drugs in patients with bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms: A systematic review. *Eur Urol*. 2006 Oct;50(4):675-83.
41. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. tolterodin extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2273-5.
42. Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. tolterodin Extended Release With or Without Tamsulosin in Men With Lower Urinary Tract Symptoms Including Overactive Bladder Symptoms: Effects of Prostate Size. *Eur Urol*. 2008 Jun 17.
43. Andersson KE, Uckert S, Stief C, Hedlund P Phosphodiesterases (PDEs) and PDE Inhibitors for Treatment of LUTS Neurourology. 26(6):928-933, 2007
- 44- Abrahms P, Griffiths D, Höfner K, Liao L, Schaffer W, Tubaro A, Zimmern P The urodynamic assesment of lower urinary tract systoms. Cheatalin C, Denis L, Foo KT, Khoury S, Mc Connel J Benign prostatic hyperplasia 1. Edition p:230.