

BÖLÜM 2

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNİN MEDİKAL TEDAVİSİ

Sarp Korcan KESKİN¹

1. TANIM

İyi huylu prostat hiperplazisi (BPH), prostatın geçiş bölgesinde büyük, ayrı nodüllerin oluşumuyla sonuçlanan prostat stromal ve epitel hücrelerinin sayısında bir artış anlamına gelir. Buna karşılık, iyi huylu prostat hipertrofisi, tek tek hücrelerin boyutundaki bir büyümeyi ifade eder.

2. RİSK FAKTÖRLERİ VE PATOFİZYOLOJİ

Yeterince büyük olduğunda, iyi huylu prostat dokusu nodülleri iyi huylu prostat büyümesine (BPE) neden olarak üretral kompresyona ve dolayısıyla mesanenin tıkanmasına neden olur. Mesanenin tıkanması, depolama, işeme ve işeme sonrası semptomlara ayrılabilen alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) yol açabilir. (1) Mesane obstrüksiyonu, AÜSS'ye de yol açabilen detrusör aşırı aktivitesine (DO) yol açabilir veya bununla birlikte olabilir. BPH büyümesi, androjen seviyeleri, östrojen seviyeleri, prostat stroma ve epitelindeki parakrin faktörleri, büyüme faktörleri (FGF-1,2,7,17; VEGF, IGF; TGF- β), sitokinler (IL-2) gibi birçok faktörden etkilenir. (2)

3. EPİDEMİYOLOJİ

BPH ve AÜSS prevalansı yaşla birlikte artar. BPH, 60-69 yaş arasındaki ABD'li erkeklerin %70'ini ve ≥ 70 yaşındakilerin %80'ini etkiler. (3) Boston Bölgesi Toplum Sağlığı (BACH) araştırması, AÜSS'nin 30-39 yaşındaki erkeklerde %8'den 60-69 yaşındaki erkeklerde %35'e çıktığını göstermiştir. (4) Benzer şekilde, Avrupa ve Kore UrEpik çalışması, erkek AÜSS prevalansının 40-79 yaşından itibaren her on yılda %10 arttığını bildirmiştir. (5)

¹ Dr., Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD urologum@gmail.com

4. TEŞHİS VE DEĞERLENDİRME

Mesane çıkım obstrüksiyonu (BOO) düşündüren AÜSS ile başvuran tüm hastaların değerlendirilmesi, tıbbi öykü ve fizik muayene ile başlamalıdır. Her ziyarette hem dijital rektal muayene (DRE) hem de odaklanmış nörolojik muayeneyi içeren bir fizik muayene yapılmalıdır. Hastalar semptomatik olduğunda hematüri ve İYE taraması için bir idrar tahlili yapılmalıdır . PSA testi, 10 yıldan fazla doğal yaşam süresi olması muhtemel olan ve prostat kanseri varlığının bilinen varlığının tedaviyi değiştireceği veya PSA ölçümünün hastanın işeme semptomlarının yönetimini değiştirebileceği hastalar için en uygundur. (6) Ek olarak, özellikle bir prostatın müdahale için eşik hacimden daha az olup olmadığını belirlemeye çalışırken, prostat boyutunu tahmin etme aracı olarak PSA araştırılmıştır. Çalışmalar, 50'li, 60'lı ve 70'li yaşlardaki erkeklerde sırasıyla 1,6 ng/ml, 2,0 ng/dl ve 2,3 ng/dl PSA eşikleri olan >40ml bezlerin saptanması için yaşa özel kriterler önermiştir. (7,8)

BPH ve AÜSS için subjektif sonuçlar, AUA Belirti Skoru (Ek 1) ile ölçülür ve her ziyarette alınmalıdır. AUA Belirti Skoru 0-7 hafif semptomatik, 8-19 orta derecede semptomatik ve 20-35 şiddetli semptomatik olarak kabul edilir. Objektif sonuçlar, akış hızı (Qmax) ve işeme sonrası kalıntıyı (PVR) içerir ve AUA Belirti Skoru tarafından rapor edilen subjektif sonuçlara eşlik edecek objektif ölçümler elde etmek için ürolog başına elde edilebilir. Sistoskopi, BOO ile uyumlu bir başlangıç değerlendirmesi olan, başka türlü sağlıklı hastalarda rutin olarak önerilmez. Bununla birlikte, sistoskopi, başarının anatomik konfigürasyona bağlı olabileceği alternatif tedaviler uygulanan hastalarda MÇ'yi daha fazla değerlendirmek için üretra, prostat ve mesanenin görsel bir incelemesini sunabilir. Ürodinami, müdahale öncesi AUA yönergelerine göre isteğe bağlı olarak kabul edilir. Bununla birlikte, ürodinamik değerlendirme, mesane çıkım obstrüksiyonu (BOO) ve/veya detrusör aşırı aktivitesinin derecesini belirlemede faydalı olabilir ve tipik olarak, çoklu alt üriner sistem semptomları bağlamında işeme fonksiyonunu daha fazla değerlendirmek için kullanılır.

5. TEDAVİ

Davranış değiştirme stratejileri, çift işeme, zamanlı işeme, kafein, alkol ve diğer diüretiklerden kaçınmanın yanı sıra gece sıvı kısıtlamasını içerir.

5.1 Bitkisel İlaçlar

30'dan fazla fitoterapötik bileşik tarif edilmiştir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından gıda olarak sınıflandırılmaları göz önüne alındığında, bu bitkisel takviyele-

rin üretimi ve dağıtımı konusunda çok az düzenleme vardır. Çalışmalar, tezgahta satılan ürünlerdeki aktif bileşiklerde aşırı farklılıklar olduğunu göstermiştir. (9) En yaygın olanlardan biri olan saw palmetto, Serenoa repens'ten türetilmiştir. Bununla birlikte, 2011 yılında, plasebo ile tedavi edilen BPH nedeniyle AÜSS'si olan 369 erkek üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışma, testere palmetto'ya karşı aktif tedavi ile hiçbir fark göstermedi. (10) 2012'de, 5666 hastayı içeren 32 araştırmadan oluşan bir Cochrane güncellemesi de fark olmadığını bildirdi. yanıt ve yan etkiler açısından tedavi kolları arasında (11) Diğer örnekler, Hipoksiden beta- sitosterollerin kullanımını içerir. rooperi bitki(12) ve Prunus africana bitkisinden pygeum. (13) Kabak çekirdeğinin (Cucurbita pepo) veya ısırgan otunun (Urtica dioica) BPH için etkili olduğuna dair ikna edici bir kanıt yoktur. (14)

5.2 Alfa -Adrenerjik Antagonistler

Gerekçe: Alfa (α 1)-blokerleri mesane boynundaki ve prostattaki düz kasları gevşeterek mesane çıkışı tıkanıklığını gidermeye yardımcı olur. BPH ile ilişkili AÜSS tedavisinde en yaygın başlangıç tedavisini temsil ederler.

Sonuçlar: Birinci nesil ajanlar, fenoksibenzamin (geri dönüşümsüz) ve prazosin (sık günlük dozlama) artık kullanılmamaktadır. (15,16) Terazosin ve doksazosin gibi ikinci nesil ajanların günde bir doz uygulamasına izin verildi ancak etki etmesi için titre edilmesi gerekiyordu. (17,18,19,20,21) Tamsulosin, (22,23) alfuzosin, (24) ve silodosin (25,26) gibi α 1a seçici blokerler, α - ile ilişkili sistemik yan etkilerden kaçınmak için geliştirilmiştir. abluka. α -blokerlerin kullanımıyla Qmax'taki gelişmeler 0,59-4,8 ml/sn aralığındadır. Semptom skoru azalmaları 1-4.2 puan arasında değişmektedir. Farklı alfa bloker türleri arasında doğrudan karşılaştırmalar sınırlıdır; bununla birlikte, 2011'de 1228 hastayı kapsayan geniş bir RCT, tamsulosin, silodosin ve plaseboyu karşılaştırdı ve silodosinin, depolamayı iyileştirmede ve AÜSS'yi boşaltmada tamsulosin'den aşağı olmadığını ve daha büyük alfa 1a seçiciliğine izin verdiğini buldu. (27)

Olumsuz Etkiler: Alfa blokajı ile ilişkili en yaygın yan etkiler arasında, baş dönmesine neden olabilen kan basıncında düşüş (α 1a-selektif ajanlarla %5 ila 15), retrograd ejakülasyon (%6) ve rinit (%12) yer alır.(22) Kardiyovasküler etkiler özellikle daha az seçici ilaçlar ve daha yüksek dozlarda α -blokaj (tamsulosin 0.8 mg günlük) kullanıldığında görülür. Silodosinin, yüksek α 1a seçiciliği göz önüne alındığında, ortostaza neden olma olasılığının daha düşük olduğu hissedilir. Ejakülasyon disfonksiyonuyla ilgili olarak, alfuzosinin diğer alfa blokaj yöntemleriyle karşılaştırıldığında daha düşük bir risk oluşturduğu düşünülmektedir. (28) Daha yakın zamanlarda, alfa blokerlerin, özellikle de tamsulosin'in kulla-

nımı, intraoperatif floppy iris sendromu (IFIS) ile ilişkilendirilmiştir. %0.9-3.7 insidans ile(29,30,31) Bu sorun katarakt cerrahisi sırasında daha yüksek oranda iris travması ve arka kapsül yırtılmasına yol açmaktadır. Gerçekten de, IFIS, tamsulosinin mevcut kullanımı değil, önceki herhangi bir kullanımı ile ilişkilidir. Kataraktlı semptomatik BPH/ LUTS'si olan ve tamsulosin kullanımı düşünülen, tedavi edilmemiş kataraktı olan hastalarda oftalmolojik konsültasyon düşünülebilir. Tamsulosin kullanımı en büyük IFIS riskini taşıyor gibi görünse de, risk, tamsulosin ile karşılaştırıldığında daha düşük bir oranda da olsa diğer alfa blokerlere de taşınır.

5.3 5- α -Redüktaz İnhibitörleri

Gerekçe: 5-ARI'ler, testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü bloke ederek androjen sentezini bastırır. Bu, prostat hacminde azalma ve mesane çıkış obstrüksiyonunda azalma ile ilişkilidir. Alfa blokerlerin aksine, bu ilaçlar yavaş etki başlangıcına sahiptir ve çoğu hastada en az 6 aylık tedaviden önce klinik bir fayda fark edilmez. (32)

Sonuçlar: Şu anda kullanımda olan iki ana ajan finasterid (33,34,35,36,37) ve dutasterid (38,39). Farklı farmakolojik özelliklere rağmen, finasterid ve dutasterid arasında kanıtlanabilir klinik farklılıklar yoktur. Birebir bir denemede, hem Qmax hem de prostat hacmindeki değişiklik her ikisi için de benzerdi (40). Finasterid'in etkinliğini vurgulayan prototipik çalışma, Proscar Uzun Vadeli Etkinlik ve Güvenlik Çalışması (PLESS) idi. Dört yıllık çalışma süresinin sonunda, hastalar üriner retansiyonda %57 risk azalması ve ameliyat ihtiyacında %55 risk azalması yaşadı. İdrar akış hızları, finasterid kolunda 1,9 ml/sn'ye kıyasla plasebo grubunda 0,2 ml/sn arttı ($p<0,001$). Semptom skorundaki ortalama azalma plasebo grubunda 1.3'e karşılık finasterid grubunda 3.3'tü ($p<0.001$). Finasterid, AÜSS'nin hem subjektif hem de objektif parametrelerini iyileştirmeye ek olarak, BPH cerrahisi ihtiyacını, akut üriner retansiyon oranını açıkça azalttı. Genel olarak, 5 α -redüktaz inhibitörleri için Qmaks'taki ortalama artış, 1.5-2.2ml /s aralığındadır ve semptom skorlarında 0.8-4.5ç arasında değişen karşılık gelen azalma 5 α -redüktaz inhibitörleri prostat hacmini %15-32 oranında azaltmıştır. Ek olarak, Reduction by Dutasteride of Prostat Cancer Events çalışmasının (REDUCE) çalışmasının post-hoc analizinde, asemptomatik veya hafif semptomatik erkeklerde dutasteridin BPH ile ilişkili semptomlar, üriner retansiyon atakları ve ihtiyaç duyma riskini azalttığı gözlemlenmiştir. BPH ile ilgili cerrahi. (41)

Yan Etkiler: 5 α -redüktaz inhibitörlerinin kullanımıyla ilişkili en yaygın yan etkiler arasında libido azalması (%6.4), erektil disfonksiyon (%8.1), ejakülasyon bozukluğu (%0.8), jinekomasti (%0.5), meme hassasiyeti (%0.4) bulunur ve teda-

vinin ilk yılında döküntü (%0.5)(37). Bu hastaların ne tür alfa bloker maruziyeti yaşadığı açık olmasa da finasterid kullanımını IFIS gelişimine bağlayan vaka raporları yayınlanmıştır.(42,43) Etiketle bir değişikliğe rağmen bu ajanlar için şu anda 5-ARI'ler ile kalıcı veya uzun süreli cinsel yan etkiler arasında herhangi bir nedensel bağlantı olduğuna dair sağlam bir kanıt bulunmamaktadır.

5.4 Kombinasyon Tedavisi

Terapötik etkiyi artırmak için alfa blokerler ve 5-ARI'ler kombinasyon halinde kullanılabilir. Finasterid ve terazosin, VA Kooperatif Çalışması ve Prospektif Avrupa Doksazosin ve Kombinasyon Tedavisi (PREDICT) Denemesinde kombinasyon halinde incelenmiştir. (44,45) Finasterid ve alfuzosin de kombinasyon halinde çalışılmıştır. (46) Finasterid ve doksazosin, en büyük kombinasyon tedavisi denemesi olan Prostat Semptomlarının Medikal Tedavisi (MTOPS) çalışmasında incelenmiştir. (47) Kombinasyon tedavisi, BPH'nin klinik ilerlemesinde (başlangıca göre AUA semptom skorunda ≥ 4 'lük bir artışla tanımlandığı üzere), akut üriner retansiyon, böbrek yetmezliği, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu ve idrar yolunda en büyük risk azalmasını (%66) göstermiştir. inkontinans. Kombinasyon tedavisi ayrıca tek başına doksazosin (%45) veya tek başına finasteride (%30) kıyasla AUA semptom skoru ≥ 4 'lük artış riskini %64 oranında azaltmıştır. Bu sonuçlar, 0.5 mg dutasterid ve 0.4 mg tamsulosin kombinasyonunun çalışıldığı CombAT çalışmasında doğrulandı. (48) Genel olarak, 5-ARI'lerin kullanımı prostat hacmini etkili bir şekilde azaltma, akut üriner retansiyon ataklarının sayısını azaltma ve hem BPH ilerlemesini hem de cerrahi tedavi ihtiyacını geciktirme yeteneğine yol açmıştır. AUA ve EAU tarafından yayınlanan güncel kılavuzlar, orta-şiddetli semptomları olan, prostatları 40 ml'nin üzerinde, PSA'sı yüksek ve ileri yaştaki hastalar için alfa blokerler ve 5ARI'ler ile kombinasyon tedavisi önermektedir. (6,49)

5.5 Antikolinerjikler

Gerekçe: Antikolinerjikler, yakın zamanda, BPH ile sıklıkla görülen detrusor aşırı aktivitesinden kaynaklanan AÜSS'yi en aza indirmek için kullanılmıştır.(50) Antikolinerjikler, detrusor kasının nöromüsküler kavşaklarında asetilkolin sinyalinin bloke ederek, detrusor kasılmalarının inhibisyonuna yol açar.

Sonuçlar: Antikolinerjiklerin kullanımına ilişkin en kesin veriler, etkinliği değerlendirmek için tasarlanmış randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan Alt İdrar Yolu Semptomları ve Aşırı Aktif Mesaneli Erkeklerin Tedavisi için Tolterodin ve Tamsulosin (TIMES) çalışmasından gelmektedir. AAM semptomları olan AÜSS tedavisinde tek başına veya bir a-bloker (tamsulosin) ile birlikte bir

antimuskarinik ajan (tolterodin ER) kullanmanın güvenliği. (51) Kombinasyon tedavisi, noktüri epizodlarının sayısında, gündüz sıklığında ve aciliyet epizodlarında artışla sonuçlandı. Dört kol arasında Qmax veya PVR'de anlamlı bir fark yoktu. Antikolinerjiklerin BPH'li erkekler üzerindeki etkilerini araştıran çalışmaların bir meta analizi, 5 randomize kontrollü çalışma ve 15 gözlemsel çalışmadan elde edilen veriler bir araya getirildi.(52) Toplam IPSS skorları antikolinerjik tedavi ile değişmese de, IPSS depolama alt skorları sübjektif rahatsızlığın çoğunu oluşturan, iyileştirildi. 12 haftalık takipte %0.3'lük düşük akut üriner retansiyon oranı ile antikolinerjik kullanımı güvenli bulundu. Genel olarak, BPH tedavisine antimuskariniklerin eklenmesi, Qmax ve PVR üzerinde karışık etkilerle semptom skorlarını 6-8.5 oranında iyileştirdi.

Olumsuz Etkiler: Antikolinerjiklerin kullanımıyla ilişkili en yaygın yan etkiler arasında ağız kuruluğu (%71'e kadar), kabızlık (%21'e kadar) ve bulanık görme (%5) bulunur.

5.6 Fosfodiesteraz tip 5 İnhibitörleri

Gereke: PDE5i, fosfodiesteraz tarafından cGMP'nin GMP'ye parçalanmasını bloke ederek ve böylece vazodilatasyona yol açarak işlev görür. 11 PDE ailesi vardır ve prostat birkaç, en çok 4, 5 ve 11 içerir. Tüm PDE5I, PDE5 dışındaki PDE enzimleri üzerinde önemli çapraz reaktiviteye sahiptir. Klasik olarak erektil disfonksiyonun (ED) tedavisi için kullanılmıştır, ancak son zamanlarda AÜSS ve ED arasında yaştan bağımsız bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Sildenafil, (53,54,55,56) tadalafil, (57,58,59) ve vardenafil kullanan hastalarda AÜSS'de iyileşmeler gözlenmiştir. (60)

Sonuçlar: En büyük çalışma Roehrborn ve ark. BPH ile ilişkili AÜSS'si olan 1.058 erkekte 2.5, 5, 10 veya 20 mg tadalafil kullanımını plaseboya karşı incelediler.58 IPSS skorunda doza bağlı bir şekilde anlamlı iyileşme görüldü, maksimum iyileşme 10 ve Daha fazla sayıda yan etki pahasına da olsa 20 mg dozlama. Qmax üzerinde herhangi bir etki görülmedi. İlginç bir şekilde, Dmochowski ve ark. özellikle ürodinamik parametrelere odaklanarak, 12 hafta boyunca 20 mg tadalafil ile plaseboya karşı randomize edilen 200 erkek üzerinde çalıştı. (59) Plaseboya göre IPSS skorundaki gelişmelere rağmen, ürodinamik parametrelerde, özellikle PdetQmax, Qmax, Qavg veya maksimum Pdet'de önemli bir değişiklik görülmedi. 2012'de Oelke ve arkadaşları, plasebo, tamsulosin 0.4mg veya tadalafil 5mg'ye randomize edilen randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışma yürütmüştür. Sonuçlar, hem tamsulosin hem de tadalafil gruplarında IPSS ve BPH Etki İndeksi'nde plaseboya kıyasla benzer iyileşmeler ortaya koydu ve önceki literatüre kıyasla Qmax, plaseboya kıyasla önemli ölçüde arttı (2.4ml/sp=0.009).

(61) Ek olarak, Roehrborn ve arkadaşları 1500 hastayı içeren randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yürütmüş ve işeme hacmi ile artan küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir medyan maksimum akış hızı iyileşmesi bulmuştur. (62) Ancak 5 mg tadalafil kullanımını araştıran 4 çalışmanın havuzlanmış analizi, hastaların en az %50'sinde 1 haftada anlamlı yanıt ve en az %70'inde 4 haftada iyileşme ile hastaların üçte ikisinde IPSS iyileşmesi gösterdi. Bu sonuçlar, alfa blokajı ile karşılaştırılabilir bir başlangıç hızı önerir. (63)

PDE5'in BPH ile ilişkili AÜSS tedavi yolunda hangi rolü oynaması gerektiği konusunda şu anda bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, günlük tadalafil 5 mg ABD'de BPH/AÜSS'li erkeklerde günlük kullanım için onaylanmıştır.

Olumsuz Etkiler: PDE-5 inhibitörlerinin kullanımıyla ilişkili en yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı (%15), hazımsızlık (%4-10 ve kızarma (%3-11) bulunur.

5.7 Beta-3 Adrenoseptör Agonistleri (Mirabegron)

Gerekçe: Hayvan modellerinde gösterildiği gibi, β_3 adrenoseptör aktivasyonunu ve olası α_1 blokajını içeren, üretral düz kasın gevşemesine yol açan varsayımsal ikili etki mekanizması. Mirabegronun α_1 -adrenoseptör blokajına katkıda bulunma mekanizması hala iyi anlaşılmamıştır. (64,65)

Sonuçlar: 2013 yılında Nitti ve ark. 12 hafta süreli, randomize, çift kör, paralel gruplu, plasebo kontrollü, çok merkezli bir faz II çalışması yürüttü, AÜSS ve BOO'lu 45 yaşından büyük 200 erkek (1: 1: 1) üç gruba (mirabegron 50) randomize edildi. mg/mirabegron 100 mg/plasebo). 12 haftalık tedaviden sonra, mirabegron 50 veya 100 mg'ın plaseboya kıyasla PdetQmax veya Qmax'tan ödün vermediği bulundu. Her iki tedavi kolu, plaseboya kıyasla işeme sıklığında önemli bir azalma gösterdi. Ek olarak, 50 mg mirabegron grubu, aciliyette istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi. Her üç grupta da yan etki oranları benzerdi. Bu bulgular, BPH/AÜSS'li erkekler için güvenli ve umut verici bir tedavinin ortaya çıktığını göstermektedir. (66)

Olumsuz Etkiler: Çalışmada bildirilen yan etkiler arasında üriner retansiyon ve hipertansiyon; ancak bu olayların meydana gelişi plasebodan farklı değildi. (66)

6. MALİYETLER

Wei, et al. Amerika'da Ürolojik Hastalık projesinde BPH tedavisinin ekonomik yükünü incelemiştir.3 BPH ile ilişkili AÜSS'yi reçeteli ilaçlarla tedavi etmenin doğrudan maliyetinin yıllık 194 milyon dolar olduğu tahmin edilmiştir. Çoklu maliyet etkinlik analizleri yapılmıştır. Tamsulosin, doksazosin veya terazosinden daha etkili ancak aynı zamanda daha maliyetli görünmektedir. (67) Benzer şekil-

de, PLESS ve MTOPS çalışmalarından elde edilen verileri kullanan maliyet-etkililik analizi, kombinasyon tedavisinin (α -blokerler ve 5-ARI'ler) her iki ajanın tek başına kullanıldığı monoterapiden daha uygun maliyetli olduğunu göstermektedir. Genel olarak, BPH için tıbbi tedavi önemli bir maliyet yükü taşır, ancak genellikle daha uygun maliyetli cerrahi tedavinin daha pahalı olmasına rağmen geciktirilmesine izin verir. Kombine medikal tedavi, seçilmiş hasta gruplarında daha uygun maliyetli olabilir.

7. KLİNİK BAKIM YOLU

Qmax ve PVR gibi objektif ölçümlerle kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Ürodinamik (BOO'yu teşhis etmenin en kesin yolunu temsil eder) invaziv bir testtir ancak karmaşık semptomları (birlikte var olan AAM ve BOO), eşlik eden nörolojik durumları veya şüpheli obstrüktif AÜSS ve eşlik eden rahatsız edici AAM semptomları olan hastalarda yardımcı olabilir. outlet cerrahisi düşünülür. (i) hafif semptomları (IPSS \leq 8) veya (ii) belirgin bir rahatsızlık olmaksızın orta ila şiddetli semptomları olan hastalar için, tekrarlayan enfeksiyon, mesane taşı, idrar retansiyonu veya böbrek yetmezliği kanıtı olmadığı varsayılarak dikkatli bir bekleme stratejisi mantıklıdır. Bu hastalar, PVR izleme ile takip ziyaretleri ve semptom değerlendirmesi için yıllık olarak görülebilir. Orta ila şiddetli semptomları olan ve ciddi rahatsızlık veren hastalar için, doktorlar tedavi seçenekleri konusunda hastalarla bir görüşme yapmalıdır. Hastalar, ilaç tedavisinin başarısız olması durumunda tıbbi tedavi (tipik olarak birinci basamak) veya cerrahi tedavi arasından seçim yapabilir. Küçük prostatları (<30g) olanlar için α -blokerlerle başlangıç tedavisi makuldür; Semptomların yeterince düzelmemesi durumunda, AAM semptomları olan hastalarda bir antikolinergik eklenmesi faydalıdır. Daha büyük prostatları (\geq 30g) olan hastalar için, bir α -bloker ve 5 α -redüktaz inhibitörü ile kombinasyon tedavisi, tedavinin ilk basamağını temsil etmelidir. Gerekirse daha fazla semptom kontrolü için bir antikolinergik eklenebilir. PDE5i monoterapisinin kullanımı, özellikle ED'nin eşlik ettiği hastalarda üriner semptomların azaltılmasında faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M. et al.: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*, 61: 37, 2003
2. Roehrborn, C.: Benign Prostatic Hyperplasia: Etiology, Pathophysiology, Epidemiology, and Natural History. In: Campbell-Walsh *Urology*, Edited by A. Wein: Elsevier Saunders, vol. 3, pp. 2570-2610, 2011
3. Wei, J. T., Calhoun, E., Jacobsen, S. J.: Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 173: 1256, 2005

4. Kupelian, V., Wei, J. T., O'Leary, M. P. et al.: Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample - The Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Archives of Internal Medicine*, 166: 2381, 2006
5. Boyle, P., Robertson, C., Mazzetta, C. et al.: The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpik study. *BJU Int*, 92: 409, 2003
6. McVary, K. T., Roehrborn, C. G., Avins, A. L. et al.: Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 185: 1793, 2011
7. Roehrborn, C. G., Boyle, P., Gould, A. L. et al.: Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 53: 581, 1999
8. Bohnen, A. M., Groeneveld, F. P., Bosch, J. L.: Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *Eur Urol*, 51: 1645, 2007
9. Habib, F. K., Wyllie, M. G.: Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 7: 195, 2004
10. Barry, M. J., Meleth, S., Lee, J. Y. et al.: Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *Jama*, 306: 1344, 2011 This article represents the results of a definitive NIH-sponsored trial examining the efficacy of saw palmetto in treating lower urinary tract symptoms in men.
11. Tacklind, J., Macdonald, R., Rutks, I. et al.: *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 12: CD001423, 2012
12. Wilt, T., Ishani, A., MacDonald, R. et al.: Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001043, 2000
13. Wilt, T., Ishani, A., Mac Donald, R. et al.: *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001044, 2002
14. Wilt, T. J., Ishani, A., Rutks, I. et al.: Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr*, 3: 459, 2000
15. Kirby, R. S., Coppinger, S. W., Corcoran, M. O. et al.: Prazosin in the treatment of prostatic obstruction. A placebo-controlled study. *Br J Urol*, 60: 136, 1987
16. Chapple, C. R., Christmas, T., Milroy, E. J.: A 12-week placebo-controlled double-blind study of prazosin in the treatment of prostatic obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 70: 285, 1992
17. Lepor, H., Auerbach, S., Puras-Baez, A. et al.: A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 148: 1467, 1992
18. Kirby, R. S., Lepor, H.: Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. In: *Campbell-Walsh Urology*. Edited by A. Wein
19. Chapple, C., Carter, P., Christmas, T. et al.: A three-month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic obstruction. *BJU Int*, 74: 50, 1994
20. Fawzy, A., Braun, K., Lewis, G. P. et al.: Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol*, 154: 105, 1995
21. Gillenwater, J. Y., Conn, R. L., Chrysant, S. G. et al.: Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol*, 154: 110, 1995
22. Lepor, H.: Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Tamsulosin Investigator Group. Urology*, 51: 892, 1998
23. Narayan, P., Tewari, A.: A second phase III multicenter placebo-controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *United States 93-01 Study Group. J Urol*, 160: 1701, 1998
24. Roehrborn, C. G., Van Kerrebroeck, P., Nordling, J.: Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int*, 92: 257, 2003

25. Marks, L. S., Gittelman, M. C., Hill, L. A. et al.: Rapid efficacy of the highly selective alpha-1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. *J Urol*, 181: 2634, 2009
26. Marks, L. S., Gittelman, M. C., Hill, L. A. et al.: Silodosin in the treatment of the signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: a 9-month, open-label extension study. *Urology*, 74: 1318, 2009
27. Chapple, C. R., Montorsi, F., Tammela, T. L. et al.: Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*, 59: 342, 2011
28. Hellstrom, W. J., Sikka, S. C.: Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol*, 176: 1529, 2006
29. Cantrell, M. A., Bream-Rouwenhorst, H. R., Steffensmeier, A. et al.: Intraoperative floppy iris syndrome associated with alpha1-adrenergic receptor antagonists. *Ann Pharmacother*, 42: 558, 2008
30. Chatziralli, I. P., Sergentanis, T. N.: Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 118: 730, 2011
31. Oshika, T., Ohashi, Y., Inamura, M. et al.: Incidence of intraoperative floppy iris syndrome in patients on either systemic or topical alpha (1)-adrenoceptor antagonist. *Am J Ophthalmol*, 143: 150, 2007
32. Roehrborn, C. G., Siami, P., Barkin, J. et al.: The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*, 179: 616, 2008
33. Gormley, G. J., Stoner, E., Bruskewitz, R. C. et al.: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med*, 327: 1185, 1992+
34. Andersen, J., Ekman, P., Wolf, H. et al.: Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. *Urology*, 46, 1995
35. Marberger, M.: Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Urology*, 51: 677, 1998
36. Stoner, E.: Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 43: 284, 1994
37. McConnell, J. D., Bruskewitz, R., Walsh, P. et al.: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*, 338: 557, 1998 The PLESS trial was one of the first to examine the use of finasteride to treat LUTS.
38. Roehrborn, C. G., Boyle, P., Nickel, J. C. 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*, 60: 434, 2002
39. Roehrborn, C. G., Lukkarinen, O., Mark, S. et al.: Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int*, 96: 572, 2005
40. Nickel, J. C., Gilling, P., Tammela, T. L. et al.: Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int*, 108: 388, 2011
41. Toren, P., Margel, D., Kulkarni, G. et al.: Effect of dutasteride on clinical progression of benign prostatic hyperplasia in asymptomatic men with enlarged prostate: a post hoc analysis of the REDUCE study. *BMJ*, 346: f2109, 2013
42. Issa, S. A., Dages, E.: Intraoperative floppy-iris syndrome and finasteride intake. *J Cataract Refract Surg*, 33: 2142, 2007
43. Wong, A. C., Mak, S. T.: Finasteride-associated cataract and intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg*, 37: 1351, 2011

44. Lopor, H., Williford, W. O., Barry, M. J. et al.: The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*, 335: 533, 1996
45. Kirby, R. S., Roehrborn, C., Boyle, P. et al.: Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*, 61: 119, 2003
46. Debruynne, F. M., Jardin, A., Colloi, D. et al.: Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol*, 34: 169, 1998
47. McConnell, J. D., Roehrborn, C. G., Bautista, O. M. et al.: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 349: 2387, 2003
48. Roehrborn, C. G., Siami, P., Barkin, J. et al.: The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study. *Eur Urol*, 2009
49. Oelke, M., Bachmann, A., Descazeaud, A. et al.: EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol*, 64: 118, 2013
50. Kaplan, S. A., Walmsley, K., Te, A. E.: Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 174: 2273, 2005
51. Kaplan, S. A., Roehrborn, C. G., Rovner, E. S. et al.: Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA*, 296: 2319, 2006+
52. Blake-James, B. T., Rashidian, A., Ikeda, Y. et al.: The role of anticholinergics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 99: 85, 2007
53. Sairam, K., Kulinskaya, E., McNicholas, T. A. et al.: Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int*, 90: 836, 2002
54. Mulhall, J. P., Guhring, P., Parker, M. et al.: Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med*, 3: 662, 2006
55. Kaplan, S., Gonzalez, R., Te, A.: Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol*, 51: 1717, 2007
56. McVary, K. T., Monnig, W., Camps, J. L., Jr. et al.: 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, 2007
57. McVary, K. T., Roehrborn, C. G., Kaminetsky, J. C. et al.: Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 177: 1401, 2007
58. Roehrborn, C. G., McVary, K. T., Elion-Mboussa, A. et al.: Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol*, 180: 1228, 2008
59. Dmochowski, R., Roehrborn, C., Klise, S. et al.: 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*, 2010
60. Stief, C. G., Porst, H., Neuser, D. et al.: A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 53: 1236, 2008
61. Oelke, M., Giuliano, F., Mirone, V. et al.: 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, 2012

62. Roehrborn, C. G., Chapple, C., Oelke, M. et al.: Effects of tadalafil once daily on maximum urinary flow rate in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 191: 1045, 2014
63. Oelke, M., Shinghal, R., Sontag, A. et al.: Time to onset of clinically meaningful improvement with tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analysis of data pooled from 4 pivotal, double-blind, placebo-controlled studies. *J Urol*, 193: 1581, 2015
64. Alexandre, E. C., Kiguti, L. R., Calmasini, F. B. et al.: Mirabegron relaxes urethral smooth muscle by a dual mechanism involving beta3 -adrenoceptor activation and alpha1 -adrenoceptor blockade. *Br J Pharmacol*, 173: 415, 2016
65. Calmasini, F. B., Candido, T. Z., Alexandre, E. C. et al.: The beta-3 adrenoceptor agonist, mirabegron relaxes isolated prostate from human and rabbit: new therapeutic indication? *Prostate*, 75: 440, 2015
66. Nitti, V. W., Rosenberg, S., Mitcheson, D. H. et al.: Urodynamics and safety of the beta (3)-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol*, 190: 1320, 2013
67. Ohsfeldt, R. L., Kreder, K. J., Klein, R. W. et al.: Cost-effectiveness of tamsulosin, doxazosin, and terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Manag Care Pharm*, 10: 412, 2004