

Benign Prostat Hipeplazisi'nde Medikal Tedavi | Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia

Erkek Alt Üriner Sistem Semptomlarının Medikal Tedavisinde Antimuskariniklerin Rolü**The Role of Antimuscarinics in the Medical Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms****Tayfun Şahinkanat****Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş****Özet | Abstract**

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) terimi, erkek üriner semptomlarının kaynağı olarak prostat gibi herhangi bir bölgenin ima edilmesinden kaçınmak için ileri sürülmüştür. Organ odaklı yaklaşımın ötesine geçmek için AÜSS'nin daha geniş görüş alanı sunduğunu kabul etmek bir yükümlülüktür. Son yıllarda yapılan çalışmalar, erkeklerdeki tüm AÜSS'nin prostat patolojileri ile ilgili olmadığını ve özellikle depolama semptomları olmak üzere, AÜSS'nin gelişiminde, mesanenin de rolü olduğunu göstermiştir. Erkek AÜSS tedavisinde alfa blokerler uzun süredir birinci basamakta yer almalarına rağmen, birçok hastada depolama semptomları devam etmekte ve tedavilerinin amacına ulaşmamaktadır.

Antimuskarinik ajanların aşırı aktif mesane sendromuna atfedilen irritatif semptomlarda etkili bulunmasına rağmen; eş zamanlı olarak mesane çıkım tıkanıklığı olan erkeklerde kullanımı ile ilgili kaygılar bu sınıf ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır. AÜSS olan erkeklerin medikal tedavisinin, hem prostata hem de mesaneye yönlendirilmesine ihtiyaç duyulabilir. Alfa bloker tedavisi sonrası ısrar eden depolama semptomlarının varlığında, antimuskariniklerin tedaviyeye eklenmesi dikkate almaya değer bir yaklaşımdır.

Anahtar kelimeler: Alt üriner sistem semptomları, antimuskarinikler, tedavi

The term "lower urinary tract symptoms" (LUTS) was introduced to dissociate male urinary symptoms from any other implied site of symptom origin, such as the prostate. There is an obligation to consider a more expansive view of LUTS, moving beyond an organocentric focus. Recent studies suggest that not all male LUTS are associated with prostate pathology and that the bladder plays a role in the development of LUTS, especially in storage symptoms. Although α -blockers have long been considered the first-line therapy for male LUTS, many patients have persistent storage symptoms and do not reach their treatment goal.

Although antimuscarinic drugs have been found to be effective for irritative urinary symptoms attributed to the overactive bladder syndrome, concern regarding treatment with this class of drugs in men with even potential coexistent bladder outlet obstruction has limited their use. In men with LUTS, treatment may need to be directed at both the prostate and the bladder. In a situation in which there are persistent urinary storage symptoms following therapy with an α -blocker, the addition of antimuscarinic therapy is worth considering.

Key words: Antimuscarinics, lower urinary tract symptoms, treatment

Giriş

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) terimi ilk kez, üriner sistem semptomlarına sahip erkek hastalara daha geniş bir pencereden bakabilmek ve sadece prostat gibi herhangi bir organa odaklanmanın ötesine geçebilmek için 1994 yılında Abrams tarafından önerilmiştir (1). Uluslararası kontinans derneği tarafından da kullanımı önerilen AÜSS terimi, depolama (acil idrar yapma hissi, sık idrara çıkma, gece idrar yapmak için uyanma ve urge inkontinans), boşaltım (akım gücünde azalma, idrarı başlatmakta gecikme, kesik kesik idrar yapma) ve işeme sonrası (yetersiz boşaltım hissi) semptomların alt gruplarından oluşur (2). Her ne kadar bu alt gruplar belirli bir hastalığı tanımlamada yetersiz olsa da, prostat ile ilgili hastalıklarda boşaltım tip AÜSS baskın iken, depolama tip AÜSS erkek aşırı aktif mesane (AAM) semptomları ile örtüşmektedir.

Tarihsel olarak erkeklerde görülen AÜSS'yi tarif etmek için prostatizm, semptomatik benign prostat hiperplazisi (BPH) veya klinik BPH gibi sanal tanısal terimler kullanılmış olması nedeniyle, bu hasta grubunun medikal tedavisinde en sık reçete edilen ilaçlar, özellikle prostatı hedef alan α -blokerler ve 5-alfa redüktaz inhibitörleri olmuştur. Günümüzde alt üriner sistem, bütünleşmiş fonksiyonel bir birim olarak kabul edilmektedir. Bu tanımlama, aynı zamanda tüm AÜSS'nin tek sorumlusunun prostat hastalıkları olmadığı öngörüsünü de içermektedir.

Bu hasta grubunun tanımlanmasında uygun terminolojinin kullanılması kritik öneme sahiptir. Beşinci Uluslararası BPH konsültasyon toplantısında, AÜSS teriminin prostatizm, semptomatik BPH ve klinik BPH terimlerinin yerine kullanılması kabul görmüştür (3). Aynı toplantıda, BPH terimi

sadece histolojik olarak konfirme edilmiş olan hastalar için uygun görülürken, patolojik verisi olmayan olgular için de benign prostat büyümesi (BPB) terimi önerilmiştir. Ayrıca üriner semptomlar ile ürodinamik gözlemler arasındaki zayıf ilişki göz önüne alınarak, mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) terimi, azalmış idrar akım hızına eşlik eden artmış detrüsr basıncını tanımlamak için kullanılmıştır (3).

BPH, MÇT ve AÜSS arasındaki korelasyon tartışmalıdır (4, 5). Bu kavramlar arasındaki ilişkilere daha detaylı bakmak, AÜSS'nin ne kadar karmaşık bir ilişkiler ağı zemininde geliştiğini anlamamıza ve yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesinde bizlere ışık tutacaktır.

AÜSS Alt Gruplarının Önemi

Literatürdeki iki enine kesitsel epidemiyolojik çalışma, AÜSS'nin alt gruplarını oluşturan depolama, boşaltım ve işeme sonrası semptomların ne oranda birlikte görüldüklerini ortaya koymaktadır (6, 7). Bunlardan beş ülkede ortaklaşa yapılan toplum tabanlı bir çalışmada, erkeklerde depolama tipi semptomlar %51,3 boşaltım tipi semptomlar %25,7 ve işeme sonrası semptomların oranı %16,9 olarak bildirmiştir (6). Aynı çalışmanın AÜSS alt gruplarının birlikteliği ile ilgili verilerinde; depolama ve boşaltım semptomlarının birlikteliği ve üç alt grup semptomlarının birlikte görülme oranı %9 olarak sunulmuştur (6). Diğer bir toplum tabanlı enine kesitsel çalışmada ise kırk yaş ve üstü erkek grubunda boşaltım semptomlarının görülme sıklığı %10,7, boşaltım ve depolama semptomlarının birlikte görülme sıklığı %10,1 ve her üç tip semptom grubunun birlikte görülme oranı %24,2 olarak bulunmuştur (7).

Anket verileri kullanılarak AÜSS olan 1271 erkek üzerinde yapılan diğer bir çalışmada, birçok erkeğin hem depolama hem de boşaltım tip semptomları olduğu gösterilmiştir (8). Yine aynı çalışmanın sonuçlarına göre boşaltım semptomları depolama semptomlarından daha sık görülürken, hastalara en fazla rahatsızlık veren AÜSS'nin ilk beşinden dördünü depolama semptomları oluşturmaktadır (8).

Tüm bu verilere rağmen, günümüzde AÜSS olan erkek hastaların medikal tedavisinde sıklıkla sadece boşaltım semptomlarına etkili, α -blokerler ve/veya 5 alfa redüktaz inhibitörleri kullanılarak prostata odaklanılmaktadır.

AÜSS ve MÇT İlişkisi

Boşaltım semptomları baskın olan bir erkek hastada, AÜSS'nin nedeni olarak ilk akla gelecek patoloji MÇT olacaktır (9). Ancak MÇT'nin varlığı basınç akım çalışmaları ile gösterilene kadar, bu hastaların tanımlanmasında AÜSS teriminin kullanılması terminolojik olarak daha doğru olacaktır. Laniado ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, AÜSS nedeniyle değerlendirilen erkek hastaların sadece %48'inde MÇT tespit etmişlerdir (10). AÜSS olan 565 erkek hasta ile yapılan diğer bir çalışmada, basınç akım çalışmaları ile bunların ancak 301'inde (%53) MÇT olduğu belirlenmiştir (9). Bu konuda en yüksek oranı bildiren Hyman ve arkadaşları ise, AÜSS ile MÇT birlikteliğini %70 olarak rapor etmişlerdir (11). Bu veriler tüm AÜSS'den sadece prostat hastalıklarının sorumlu olmadığını göstermeleri açısından son derece önemlidir. Alt üriner sistemdeki tıkanıklığın tanımı için ürodinamik

değerlendirme ideal yöntem olmasına rağmen, bunun her hasta için pratik olmadığı açıktır. Pratikte AÜSS'yi değerlendirmek ve bu semptomlara hemen her zaman eşlik ettiği farz edilen MÇT'yi tanımlamak için maliyet hesabı da yapılmalıdır. Bu amaçla erkeklerde AÜSS'yi değerlendirmede en sık kullanılan parametreler uluslararası prostat semptom skoru (IPSS; International Prostate Symptom Score), tepe akım hızı (Qmax) ve işeme sonrası rezidü (PMR) ölçümüdür.

AÜSS'nin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan IPSS'de boşaltım semptomlarına yönelik dört soru varken, depolama semptomları için üç soru vardır (soru 2, 4 ve 7). Ayrıca yaşam kalitesi üzerine son derece olumsuz etkisi olması nedeniyle, önemli bir depolama semptomu olan urge inkontinans, IPSS içerisinde yer almamaktadır. Bu nedenle hastaların değerlendirilmesinde ve tedavi etkinliğinin takibinde, depolama semptomları hakkında bizlere daha objektif bilgiler sunan işeme günlüğünün kullanılması pratikte daha uygun olacaktır.

AÜSS ve Detrüsr Aşırı Aktivitesi (DAA) İlişkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalar, erkeklerdeki tüm AÜSS'nin prostat patolojileri ile ilgili olmadığını ve özellikle depolama tip AÜSS'nin gelişiminde mesanenin de rolü olduğunu göstermiştir (12, 13). Knutson ve arkadaşları AÜSS olan 162 erkek hastanın 89'unda (%55) DAA varlığını ürodinamik olarak göstermişlerdir (12). Aynı çalışmanın sonuçlarına göre; yaş, işeme hacmi, serum PSA değeri ve MÇT'nin derecesi DAA varlığını öngören parametrelerdir (12). Bir diğer çalışmada ise, AÜSS olan erkeklerde DAA oranı %40-70 olarak rapor edilmiştir (13). Bu çalışmalar, bize erkek AÜSS patofizyolojisinde prostattan mesaneye doğru kayış olduğunu ve bu hastaların medikal tedavisinde, depolama semptomlarına yönelik ajanların da dikkate alınmasının gerekliliğini göstermektedir.

MÇT ve DAA Birlikteliği

Milsom ve arkadaşları erkeklerde AAM prevalansını 50-54 yaş arasında %10, 75 yaş üzerinde %40 olarak bildirmişlerdir.(14) BPH prevalans çalışmaları, 51-60 yaş arası erkeklerin yarısında, 80 yaş üzerinde ise %90'ında histolojik BPH olduğunu göstermektedir (15). Hem AAM'nin hem de MÇT/BPH'nin yaş ile artış göstermeleri nedeniyle, bu kavramların eş zamanlı olarak görülmesi şaşırtıcı olmayacaktır.

Yapılan bir çalışmada, AÜSS olan 162 erkek hastanın %45'inde MÇT ve DAA'nın birlikte olduğu bildirilirken, MÇT ve DAA birlikteliği ile ilgili sonuç bildiren diğer iki çalışmada bu oran %46 ve %47 olarak bulunmuştur (12, 16, 17). Benzer şekilde, Hyman ve arkadaşları AÜSS ve MÇT olan 109 erkek hastanın 50'sinde (%46) DAA varlığını göstermişlerdir (11). MÇT, mesanede iskemiye, artmış kollajen birikimine, muskarinik reseptörlerin asetil koline karşı duyarlılığında artışa ve detrüsr düz kas aktivitesinde değişikliklere neden olarak DAA gelişimine neden olabilir (18-20). Ancak, MÇT ve DAA birlikteliği her zaman neden sonuç ilişkisine dayanmaz ve DAA prostat hastalıklarından tamamen bağımsız bir şekilde oluşabilir (21).

MÇT nedeniyle prostat cerrahisi uygulananların %30-50'sinde DAA'nın devamlılık göstermesi, AÜSS'den

sadece prostatın sorumlu olmadığına işaret etmektedir (22). Erkek AAM populasyonu ile BPH/benign prostat obstrüksiyonuna (BPO) sekonder geliştiği farz edilen AÜSS olan erkekler arasında bir örtüşme olduğu açıktır. Her iki durum, prostat ve mesane disfonksiyonlarının kombinasyonu ile oluşabilir (23, 24). Erkeklerde AÜSS ile AAM arasında klinik olarak bir fark olup olmadığı ve bunun tedavi kararına etkisi tartışmalıdır.

Bu bilgiler ışığında, yan etkiler göz önüne alınarak, hem mesaneyi hem de prostatı hedef alan bir yaklaşımın akılcı olacağı söylenebilir. AÜSS olan erkek hastalarda antimuskarinik ajanlar ile yapılmış ve bu grup ilaçların AÜSS'ye (alt grup semptomlarına ayrı ayrı) etkinliğini ve ileri yaş erkeklerdeki güvenilirliğini sorgulayan çalışmalara göz atmamız faydalı olacaktır.

Antimuskarinikler

Antimuskarinik monoterapisini araştıran bir çalışmada, daha önce α -bloker kullanan fakat yeterli klinik fayda sağlayamayan veya yan etkilerden dolayı tedavisini sonlandıran 43 erkek hasta değerlendirilmiştir (25). Tüm hastalara dört haftalık ilaçsız dönem sonrası, altı ay boyunca 4 mg tolterodin ER (uzun salınımlı) tedavisi uygulanmıştır. Antimuskarinik tedavi ile gündüz ve gece idrara çıkma sıklıklarının anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir. AUA alt skor analizleri, hem depolama (ortalama 2,7) hem de boşaltım (ortalama 3,5) parametrelerinde anlamlı azalma olduğu, PMR'de de ortalama 22 ml'lik bir düşüş olduğu gözlenmiştir. İlginç olarak beklenenin aksine, Qmax'da da artış olmuştur (ortalama 1,9 ml/sn). Çalışmanın sonucunda, antimuskarinik tedavinin bu grup hastalarda başlangıç tedavisi olabileceği veya α -bloker monoterapisinin başarısız olduğu durumlar için bir seçenek olabileceği tartışılmıştır.

AÜSS olan 409 erkek hastanın alındığı randomize, plasebo kontrollü diğer bir çalışmada, tamsulosin (0,4 mg/gün) ve oksibutin-ER (10 mg/gün) kombinasyon tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir (26). Kombinasyon tedavisi ile total IPSS'de sekiz hafta kadar erken bir sürede anlamlı değişimler gözlenmiştir. Aynı zamanda dört hafta gibi erken bir zamanda depolama alt skorla birlikte yaşam kalitesi skorunda da anlamlı azalma izlenmiştir. Kombinasyon tedavisi alan altı erkekte (%2,9) ve tamsulosin tedavisi alan bir erkekte (%0,5) üriner retansiyon izlenmiştir. Kombinasyon tedavisi alan sekiz erkekte (%3,8) ve sadece tamsulosin tedavisi alan 12 erkekte (%5,7) idrar akım hızında 5 ml/sn'den daha az olacak şekilde azalma belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, AÜSS bulunan erkeklerde kombinasyon tedavisinin ek fayda sağladığı bulunmuştur. Bu çalışmanın diğer kombinasyon tedavilerinden önemli bir farkı, kombinasyon tedavisinin başlangıç tedavisi olarak verilebileceğine kanıt oluşturmıştır.

BPH ve AAM kriterlerinin her ikisine de sahip olan 879 erkek hastanın dahil edildiği çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (TIMES study: Tolterodine and Tamsulosin In Men with LUTS Including OAB: Evaluation of Efficacy and Safety) tolterodin ER, tamsulosin ve kombinasyon tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır (27). Kombine tedavi grubunda total IPSS ve yaşam

kalitesinde anlamlı olarak daha fazla iyileşme bildirilmiştir. Ayrıca kombinasyon grubundaki hastaların urge üriner inkontinans, acil idrar hissi atağı, 24 saatlik işeme sayısı ve gece idrara kalkma sayısında da anlamlı olarak azalma tespit edilmiştir. Tolterodin monoterapisi alanlarda sadece urge inkontinansta anlamlı iyileşme izlenirken, tamsulosin monoterapisi alan hastalarda da sadece total IPSS skorunda iyileşme olduğu belirlenmiştir. Qmax ve PMR'de meydana gelen değişiklikler açısından da tüm gruplar benzer olarak bulunmuştur.

Roehrborn ve arkadaşları tolterodin ER + tamsulosin kombinasyonunun, IPSS'in depolama ve boşaltım alt skorları ve ayrı ayrı depolama ve boşaltım soruları üzerine olan etkisini araştırmak için TIMES çalışmasının verilerini, ileri bir analiz ile değerlendirmişlerdir (28). Kombinasyon tedavisi alan hastaların, IPSS depolama alt skorlarında ve IPSS'te yer alan üç depolama sorusunun (idrara çıkma sıklığı, acil idrar yapma hissi, nokturi) ayrı ayrı skorlarında, anlamlı derecede daha fazla iyileşme gösterdiği belirlenmiştir. Kombinasyon ve tolterodin ER grupları, IPSS boşaltım alt skorları ve ayrı ayrı boşaltım soruları skorları açısından plasebo grubundan anlamlı derecede farklı bulunmamıştır. İlginç olarak, tolterodin ER monoterapi grubundaki IPSS depolama alt skala ve ayrı ayrı depolama soru skorlarındaki değişiklikler, hiçbir noktada plasebo grubundan anlamlı derecede farklı bulunmamıştır. Yapılan alt analizlerde, daha küçük prostat hacmine (<29 ml) sahip ve AAM semptomlarını da içeren orta-şiddetli AÜSS'si olan hastaların, tolterodin ER monoterapisinden fayda gördüğü belirlenmiştir (29).

Antimuskariniklerin AÜSS'nin alt gruplarına etkisini araştıran, prospektif, çift kör bir çalışmada, AAM semptomları olan ve ürodinamik inceleme ile MÇT olduğu gösterilmiş erkek hastalar, sekiz hafta süresince propiverine 20 mg/gün + doksazosin 4 mg/gün veya sadece doksazosin 4 mg/gün ile tedavi edilmişlerdir (30). Kombinasyon grubundaki hastaların memnuniyet oranı daha yüksek bulunmuştur (%81'e karşı %64). Kombinasyon tedavisi alanlarda idrara çıkma sıklığı, ortalama işeme hacmi ve IPSS depolama semptomlarında anlamlı iyileşme görülmüştür. Kombinasyon tedavisi alan hastalarda anlamlı PMR gözlenmesine rağmen, hiçbir hastada akut üriner retansiyon gelişmemiştir. Özellikle ağız kuruluğu kombine tedavi grubunda anlamlı olarak daha sık izlenirken, tedaviyi bırakma oranları arasında fark gözlenmemiştir.

Antimuskariniklerin Güvenirliği

Antimuskariniklerin detrusör kas kontraksiyonu üzerine olan inhibitör etkilerinin, boşaltım semptomlarını ve PMR'yi arttırabileceği ya da üriner retansiyona yol açabileceği gibi kaygılar yaygındır. Bu nedenle birçok klinisyen, MÇT'leri prostatektomi ile tedavi edilmeden önce erkeklerdeki AAM/depolama semptomlarının antimuskarinik ajanlar ile tedavi edilmesi konusunda gönülsüz davranmaktadır. Bu kaygılar, öyküsünde akut üriner retansiyon veya anlamlı MÇT olan hastalara antimuskarinik ajanların verilmemesini öneren kılavuzlarda açıkça görülmektedir. Yakın zamanda yayınlanmış BPH kılavuzlarını konu alan bir derlemede belirtildiği gibi Amerika, İngiltere ve Avrupa BPH kılavuzları, BPB'ye sekonder oluşan AÜSS olan hastaların tedavisinde, antimuskarinik

grubu ilaçlara yer vermemektedirler (31-34). Bu kılavuzların aksine, Avustralya Ulusal Sağlık Medikal Araştırma Birliği, erkeklerde komplike olmayan AÜSS'nin tedavisiyle ilgili bölümünde, öncelikli olarak depolama semptomları olan ve farmakolojik tedavi talep eden erkeklerde antimuskarinik bir ajanla tedaviyi önermektedir (35).

Son çalışmalar, MÇT'nin eşlik ettiği AÜSS olan erkek hastalarda, antimuskarinik monoterapisinin ve antimuskarinik + α -blokerlerin birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavilerinin güvenilirliğini hem klinik hem de ürodinamik parametreler ile onaylamaktadır (25, 26, 28, 30, 36). Yapılan çalışmalarda AÜSS olan erkek hasta grubunda, antimuskariniklerin kullanımı ile gelişebilecek idrar retansiyonu oranları %0-0,03 arasında bildirilmiştir (17, 25, 26, 30). MÇT'nin eşlik ettiği AÜSS olan erkek hastalarda antimuskarinik tedavinin bırakılma oranları çok düşük olarak bildirilmektedir. Ancak bunların çoğu 12 hafta gibi nispeten kısa süreli çalışmalardır. Literatürdeki en uzun antimuskarinik kullanımı (6 ay) ile yapılan çalışmada hiçbir hastada idrar retansiyonu bildirilmemiştir (25).

Antimuskariniklerin esas etkilerini dolun fazı sırasında (parasempatik sinirlerden asetil kolin salınımının olmadığı veya nispeten çok az olduğu faz) mesane kapasitesini artırarak ve acil idrar yapma hissini azaltarak yapmaları, bu grup ilaçların güvenli kullanımlarının nedeni olarak görülmektedir. Ek olarak antimuskariniklerin işeme refleksini başlatan sinirleri bloke ettiği de ileri sürülmektedir (5). Bununla birlikte, yarışmalı antagonist olan antimuskariniklerin etkileri, aşırı asetil kolin salınımının olduğu boşaltım fazı sırasında azalacaktır (37). Dolun fazı ile boşaltım fazında farklı miktarlarda asetil kolin salınımı olması, antimuskariniklerin mevcut kullanımdaki dozlarının neden idrar retansiyonuna yol açmadığını açıklamaktadır.

Sonuç

Depolama semptomları ile DAA arasındaki ilişkinin, boşaltım semptomları ile prostat boyutu ve MÇT arasındaki ilişkiden daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen doğru terminoloji kullanılmaması, AÜSS'nin multifaktöriyel etyolojilerinin anlaşılmasındaki yetersizliği, mesane ve prostata ait hastalıkların AÜSS etyolojisinde birlikte rol oynama ihtimali, depolama semptomları için önerilen antimuskarinik grubu ilaçların bu hasta grubundaki etkinlik ve güvenilirliği ile ilgili kaygılar, hasta ve doktor için hem kafa karıştırıcı olmakta, hem de erkek AÜSS medikal tedavisinin başarı şansını azaltmaktadır.

Günlük pratikte AÜSS olan erkek hastaların birincil medikal tedavisinde, en sık α -blokerler ve/veya 5 alfa redüktaz inhibitörleri kullanılmaktadırlar. Bu tedavi yaklaşımı tüm AÜSS'nin BPH'ye sekonder olarak geliştiği yönündeki geleneksel kanıyı yansıtmaktadır. Ancak günümüzde, AÜSS ile MÇT arasında anlamlı bir birliktelik olmadığına dair birçok çalışma vardır (10, 12, 17, 38, 39). Ayrıca literatürde mesaneyeye ait patolojilerin özellikle depolama tip AÜSS (AAM tipi) oluşumuna neden olduğuna ve antikolinerjikler ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğine dair veriler de mevcuttur (21, 40). Son zamanlarda antimuskariniklerin AÜSS olan ileri yaş erkeklerdeki kullanımının güvenilir olduğunu bildi-

ren yayınlarda artış gözlenmektedir. Yan etki olarak idrar retansiyonu, birçok çalışmada hiç bildirilmemiştir (25, 26, 30). Çalışmalarda, PMR hacminde artış olduğu belirlenmiş olmasına rağmen, bu artışlar küçük ve klinik anlamda önemsiz bulunmuştur. Hiçbir çalışmada tepe akım hızında anlamlı azalma bildirilmemiştir. Diğer bir ifade ile erkek depolama tipi semptomların patofizyolojisinde olduğu gibi farmakoterapisinde de hedef prostattan mesaneye kaymaktadır (21).

Sonuç olarak, AÜSS olan erkeklerin medikal tedavisinde, pragmatik bir yaklaşımla, α -bloker tedavisi sonrası semptomları devam eden ve klinik olarak anlamlı PMR'si olmayan hastalarda antimuskariniklerin tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Bu grupta yer alan ajanlarla, hem ürodinamik parametrelerde hem de tedavi etkinliğini değerlendirmede klinik açıdan daha değerli olan hasta bildirimli sonuçlarda iyileşme sağlanmıştır. Ayrıca depolama semptomları baskın hastalarda, direk α -bloker ve antimuskarinik kombinasyon tedavisine başlanması da göz ardı edilmemesi gereken bir seçenektir. Bu stratejiler, AAM semptomları içeren orta-şiddetli AÜSS olan önemli bir grup hastada etkili olacaktır. Ek olarak, bu yaklaşım tarzı ile pahalı ve invazif ürodinamik değerlendirmelere duyulacak ihtiyaç da azalacaktır.

Kaynaklar

1. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ* 1994; 308: 929-30.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology Urodyn* 2002; 21: 167-78.
3. Chatelain C, Denis L, Foo JKT, Khoury S, McConnell J. Fifth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia. Plymouth, United Kingdom: Health Publications;2001. p. 519-34
4. Andersson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiological aspects. *Urology* 2003; 62: 3-10.
5. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor-which is the main mechanism of action? *Eur Urol* 2003; 43: 1-5.
6. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50: 1306-15.
7. Coyne K, Sexton C, Kopp Z, et al. The prevalence, bother, and overlap of LUTS in the US, UK, and Sweden: EpiLUTS. *Eur Urol* 2008; 7 (Suppl): 238.
8. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE, Abrams P, de la Rosette JJ, Porru D, et al. The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" Study: the bothersomeness of urinary symptoms. *J Urol* 1997; 157: 885-9.
9. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37-49.
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. Hyman MJ, Groutz A, Blaivas JG. Detrusor instability in men; correlation of lower urinary tract symptoms with urodynamic findings. *J Urol* 2001; 166: 550-2.

12. Knutson T, Edlund C, Fall M, Dahlstrand C: BOO with coexisting overactive bladder dysfunction-an everyday urological dilemma. *Neurourol Urodyn* 2001; 20: 237-47.
13. Knutson T, Schafer W, Fall M, et al.: Can urodynamic assessment of outflow obstruction predict outcome from watchful waiting? - A four year follow-up study. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 463-9.
14. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff 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.
15. McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care* 2006; 12: S122-8.
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 tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004; 94: 817-20.
18. Levin RM, Haugaard N, O'Connor L, Buttyan R, Das A, Dixon JS, et al. Obstructive response of human bladder to BPH vs. rabbit bladder response to partial outlet obstruction: a direct comparison. *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 609-29.
19. Levin RM, Brading AE, Mills IW, et al. : Experimental models of bladder obstruction. *Prostatic Diseases*. WB Saunders; 2000. p. 169-96.
20. Sibley GN. The physiological response of the detrusor muscle to experimental bladder outflow obstruction in the pig. *Br J Urol* 1987; 60: 332-6.
21. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol* 2006; 49: 651-9.
22. Kageyama S, Watanabe T, Kurita Y, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K. Can persisting detrusor hyperreflexia be predicted after transurethral prostatectomy for benign prostatic hypertrophy? *Neurourol Urodyn* 2000; 19: 233-40.
23. Jacobsen SJ, Girman CJ, Lieber MM. Natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58(Suppl 1): 5-16.
24. Barry MJ, Cockett ATK, Hotgrew HL, McConnell JD, Sihelnik SA, Winfield HN. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993; 150: 351-8.
25. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE: Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 174: 2273-6.
26. MacDiarmid SA, Peter KM, Chen A, Armstrong RB, Orman C, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1002-10.
27. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2319-28.
28. Roehrborn CG, Kaplan SA, Chancellor M, Carlsson M, Barendam T, Guan Z. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU Int* 2008; 102: 1133-9.
29. Roehrborn CG, Kaplan SA, Jones JS, Wang JT, Barendam T, Guan Z. Tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms including overactive bladder symptoms: effects of prostate size. *Eur Urol* 2009; 55: 472-9.
30. Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, 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(4 Pt 1): 1334-8.
31. Novara G, Galfano A, Gardi M, et al. Critical review of Guidelines for BPH diagnosis and treatment strategy. *Eur Urol* 2006; (Suppl) 5: 418-29.
32. AUA Practice Guidelines Committee. AUA Guideline on Management of Benign Prostatic Hyperplasia (2003). Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170: 530-47.
33. Speakman MJ, Kirby RS, Joyce A, Abrams P, Pocock R, the British Association of Urological Surgeons. Guideline for the primary care management of male lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2004; 93: 985-90.
34. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004; 46: 547-54.
35. Clinical Practice Guidelines. The management of uncomplicated lower urinary tract symptoms in men. National Health and Medical Research Council; 2005; p. 16.
36. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006; 175: 999-1004.
37. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2003; 3: 46-53.
38. 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.
39. Abdel-Aziz KF, Lemack GE. Overactive bladder in the male patient: bladder, outlet, or both? *Curr Urol Rep* 2002; 3: 445-51.
40. Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol* 2008; 54: 563-9.