

Benign prostat hiperplazisi ve erektil disfonksiyon tedavisinde fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinin rolü var mıdır?

Is there a role of phosphodiesterase type 5 enzyme inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction?

Yılmaz Aslan¹, Özer Güzel¹, Altuğ Tuncel¹, Ali Atan²

¹ Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Eretil disfonksiyon (ED), tatmin edici cinsel performans için gerekli ereksiyonu sağlama ve sürdürmedeki yetersizliğin süreklilik kazanması hali olarak tanımlanır. Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve ED sıklıkla ileri yaşta görülmekte ve ortak fizyopatolojiyi paylaşmaktadırlar. Her iki durum hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli sağlık problemleridir. ED tedavisinde fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörleri (PDE5i), BPH'da alfa bloker tedaviler birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) tedavisinde PDE5i'lerin kullanımı gündeme gelmiştir. PDE5i'ler hem erektil fonksiyonları hem de AÜSS iyileştirerek BPH'da monoterapi olmaya adaydır. Bu derlemede BPH'ya bağlı AÜSS olan hastalarda PDE5i'lerin kullanımındaki güncel durum tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, erektil disfonksiyon, fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörleri, prostat

Abstract

Erectile dysfunction (ED) is defined as persistent inability to achieve or maintain a penile erection sufficient for satisfactory sexual performance. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is often seen at advanced age like ED, and they share a common pathophysiologic mechanism. Both are major health problems that negatively affect the patients' quality of life. As the first-line treatment, phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5i) are used for ED, and alpha-blockers for BPH. The using of PDE5i in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) due to BPH, has been gaining popularity in recent years. Having therapeutic effects for both erectile function and LUTS, PDE5i are good candidates as a monotherapy in BPH patients. In this review, the current status of PDE5i therapy for patients with LUTS due to BPH is discussed.

Key Words: Benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, phosphodiesterase type 5 enzym inhibitors, prostate

Geliş tarihi (Submitted): 05.07.2013

Kabul tarihi (Accepted): 23.12.2013

Yazışma / Correspondence

Yılmaz Aslan, M.D.

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, 06120, Sıhhiye, Ankara

Tel: +90 532 486 22 99

Fax: +90 312 310 34 60

E-mail: urodrya@yahoo.com

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatın transizyonel zonunda düz kas ve epitelyal hücre proliferasyonu ile karakterize, prostatın kötü huylu olmayan büyümesidir.[1] BPH oluşumunda etiyolojik faktörler yaş ve fonksiyonel testis varlığıdır. BPH gelişimi 30-40 yaş aralığında erkeklerde %10 iken 60-70 yaş arasındaki erkeklerde bu oran %50-60'tır.[2] Kırk yaşın üzerindeki erkeklerin ya-

rısından çoğunda histolojik BPH vardır. Histolojik BPH varlığı mutlaka klinik tablo olacağı anlamına gelmez. BPH'da klinik tabloyu oluşturan parametreler büyümüş prostat, alt üriner sistem semptomu (AÜSS) ve mesane çıkım tıkanıklığıdır (MÇT).[3] (Şekil 1).

BPH'ya bağlı depolama ve miksiyon ile ilgili olan yakınmaların nedeni büyümüş adenom kitlesine bağlı statik bileşen, prostat stromasında bulunan düz kas aktivite-

sine bağlı dinamik bileşen ve aşırı aktif mesane ile ilişkili mesane bileşenine bağlıdır. BPH'da izlem-gözlem, ilaç tedavileri (alfa bloker, 5 alfa redüktaz inhibitörleri, anti kolinerjikler, kombinasyon tedavileri) ve cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. BPH progresyonu için risk faktörleri varlığına, uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) ve yaşam kalite skorunun düzeyine göre izlem, medikal veya cerrahi tedavi planı yapılmalıdır. Düşük semptomatik (IPSS ≤ 7), yaşam kalite skoru < 3 , risk faktörleri olmayan hastalarda izlem önerilebilir. Medikal tedavi adayı hastalarda büyümüş olan adenom kitlesine yönelik 5-alfa redüktaz inhibitörleri, prostat stromasında bulunan düz kas aktivitesine bağlı mesane çıkım direncine yönelik alfa reseptör blokerleri ve mesane bileşenine yönelik antikolinerjik ilaçlar tedavi seçeneklerinin temelini oluşturur. İlaç tedavisinden fayda görmeyen ve/veya BPH'ya bağlı komplikasyon gelişen hastalarda cerrahi tedavi önerilmektedir.[4]

Ancak BPH tedavilerinin erektil disfonksiyon (ED), ejakülasyon bozukluğu gibi yan etkileri vardır.[5] Tedavi seçiminde hastanın tedaviden beklentileri göz önünde bulundurulmalı, tedaviye bağlı yan etkiler hakkında iyi bilgilendirme yapılmalı ve hasta ile ortak karar verilmelidir. Yaygın olarak kullanılan alfa blokerler; terazosin, doksazosin, alfuzosin, tamsulosin, silodosindir. Son iki ilaç alfa_{1A} reseptörlerine daha selektif ilaçlardır ve ejakülasyon yan etkileri diğer ilaçlara göre daha belirgindir. Tüm alfa bloker ilaçlar BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde benzer etkinliğe sahiptirler ve maksimum idrar akım hızında (Qmax) 2-3 ml/sn artış ve IPSS'te 2-4 puanlık azalma sağlarlar.[6]

Erektil disfonksiyon (ED), tatmin edici cinsel performans için gerekli ereksiyonu sağlama ve sürdürmedeki yetersizliğin süreklilik kazanması hali olarak tanımlanır. [7] ED'nin dünya genelinde 150 Milyon'dan fazla erkeği etkilediği bilinmektedir. Ülkemizden Akkuş ve arkadaşlarının yaptığı 1982 erkeği kapsayan ED prevalans çalışmasında 40-70 yaş grubundaki erkeklerin %69.2'inde değişik derecelerde ED saptanmıştır.[8] Yine ülkemizde yapılan ve ön sonuçları bildirilen Erkek Sağlığı Bilinçlendirme Projesi'nde ortalama yaşı 48 olan 11586 erkeğin %67'sinde çeşitli derecelerde ED saptanmıştır. Kliniğimizden yapılan benzer bir çalışmada herhangi bir derecede ED prevalansı %71,8 olarak bulunmuştur.[9] ED

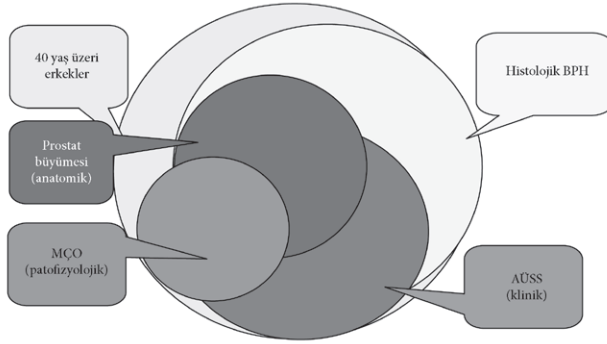
patofizyolojisinde vasküler, nörojenik, hormonal, psikojenik, ilaca bağlı, travma, anatomik ve yapısal nedenler (Peyronie, Penil kruvatur) gibi bir çok faktör mevcuttur. [10] PDEi'ler, ED tedavisinde birinci basamak tedavi şeklidir. Aslında PDE enzimi özellikle düz kas dokusu ve endotelial doku olmak üzere vücutta birçok organ ve sistemde bulunmaktadır.[11,12] (Tablo1) Ereksiyon fizyolojisinden bilindiği üzere, sinir veya endotelden salınan NO düz kas hücresinde Guanilat Siklaz enzimini aktive ederek cGMP oluşumunu sağlamaktadır. cGMP hücre içi kalsiyumu azaltıp düz kas gevşemesi sağlamaktadır. PDE5 enzimi cGMP'yi 5'GMP'ye yıkmaktadır. PDE5i'ler bu yıkımı önleyerek düz kas gevşemesini uzatarak etki göstermektedirler.

İlk olarak 1998 yılında Sildenafil ardından 2003 yılında Vardenafil ve Tadalafil ED tedavisinde kullanıma sunulan PDE5i'lerdir. Birbirlerinden farklı yarılanma ömürleri ve yan etki profiline sahip olmaları yanında ED tedavisinde benzer etkinliğe sahiptirler.[10] Her üç ilaç kardiyak açıdan güvenlidir. Ancak nitrat içeren ilaçlar ile kullanımları kontrendikedir. Alfa bloker ile birlikte kullanımları incelendiğinde; Sildenafil 50/100 mg özellikle doksazosin ile ≤ 4 saat içinde kullanılır ise hipotansiyon riski daha muhtemeldir ve başlangıç dozu 25 mg olarak önerilmektedir. Vardenafil, sadece alfa bloker tedavisi ile stabil olan hastalarda başlanmalıdır. Tadalafil ile Doksazosin'in birlikte kullanımı önerilmez ancak Tamsulosin ile kullanımı güvenlidir.[10]

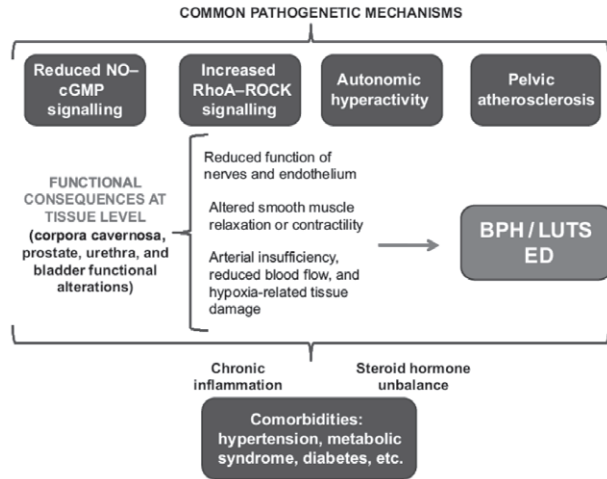
BPH/AÜSS-ED Patofizyolojisi

Dünyada yaşlı nüfus her geçen gün artmaktadır. ABD'de 2020 yılında ≥ 65 yaş erkeklerin sayısı 54.6 milyon olarak öngörülmektedir.[13] Aynı yıllarda 10.3 milyon erkeğin AÜSS yakınmaları olacağı tahmin edilmektedir.[14] Toplum tabanlı Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7) çalışmasında AÜSS şiddetindeki artışın yaştan bağımsız olarak erektil fonksiyonları kötü yönde etkilediği gösterilmiştir.[16] Yine Massachusetts Male Aging Study (MMAS) çalışmasında AÜSS ile ED arasındaki birliktelik gösterilmiştir. Sonuçta ED ve LUTS birlikteliği riskinin oldukça yüksek (OR:1.39-7.67) olduğu bildirilmiştir.[5]

Patofizyolojik olarak BPH-AÜSS-ED ilişkisi temelde dört mekanizmayla açıklanabilir. Bunlar azalmış NO/cGMP yolağı, artmış Rho/Rho Kinaz aktivitesi, artmış



Şekil 1. BPH'de klinik tabloyu oluşturan parametreler (4).



Şekil 2. BPH/ AÜSS /ED ilişkisindeki ortak patofizyolojik mekanizmalar.[17]

sempatik aktivite ve pelvik aterosklerozdur. Ancak hem BPH/ AÜSS hem de ED sıklıkla ileri yaştaki hastalarda görülmektedir. İleri yaştaki hastalarda diyabet, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi komorbid durumlar neticesinde gelişen kronik inflamasyon ve steroid hormon dengesizliği tabloyu daha da kötüleştirmektedir. Bu faktörler alt üriner sistem fonksiyonlarını olumsuz etkilemekte ve BPH/ AÜSS -ED gelişimine zemin hazırlamaktadır.[16] (Şekil 2)

Alt Üriner Sistemde PDE5 Ekspresyonu ve PDE5'i'lerinin Rolü

Alt üriner sistemde PDE5 aktivitesini inceleyen çalışmalar aslında PDE5'lerin bilinenin aksine prostat, mesane ve üretrada da yoğun olarak bulunduğunu göstermiştir. Mesanede PDE5 aktivitesi ilk olarak Truss ve arkadaşları tarafından 1996 yılında gösterilmiştir.[17] Uckert ve arkadaşları, PDE5'lerin mesane düz kasında ve inferior vezikal arterin endotelinde daha yoğun bulundu-

ğunu saptamışlardır.[18] Kuciel ve Ostrowski, 1970 yılında özellikle prostatın glandüler dokusunda olmak üzere stromadaki düz kas ve damar etrafında yoğun PDE5 aktivitesinin olduğunu göstermişlerdir.[19] Yine PDE5'lerin penil üretrada da yoğun olarak bulunduğu ve alt üriner sistemde PDE5 yoğunluğunun mesane boynu, prostatik üretra ve prostat olarak sıralanabileceğini belirtmişlerdir.[20]

Takip eden çalışmalarda kansersiz cerrahi materyallerden alınan düz kas örneklerinde karbakol veya adrenajik uyarım ile oluşturulan kontraksiyonlar, PDE5i veya Na Nitropurid ile geri çevrilmeye çalışılmıştır.[21-25] Oger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle mesane boynundaki gevşemenin sildenafil sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (%37 vs %62). [21] Diğer bir çalışmada prostat düz kas örneklerinde NE ile sağlanmış kontraksiyonlar Tadalafil ile %52, Vardenafil ile %35, Sildenafil ve Zaprinst ile <%30 oranda geri çevrilebileceği gösterilmiştir.[23] Prostatta Endotelin-1 ile sağlanmış kontraksiyonları geri çevirmede Rolipram ve Tadalafil'in Sildenafil ve Vardenafil'den daha üstün olduğu bulunmuştur.[24] Bir başka çalışmada proksimal penil üretrada adrenajik uyarı ile sağlanan kontraksiyonlar Sildenafil ile %35, Vardenafil ile %26 ve Tadalafil %20 oranında geri çevrilebilmiştir.[25] Ancak üretradaki gevşeme etkisinin ortamdaki NO'dan bağımsız olabileceği, bu etkiye cAMP'in de eşlik edebileceği belirtilmiştir.[26]

PDE5i'lerin bir diğer etkisi alt üriner sistemde artmış kan akımı ile ilişkilendirilmektedir. AÜSS olan hayvan modellerinde metabolik değişiklikler mesane ve prostat fibrozis, artmış kontraktile ve üretral direnç, kronik iskemi gibi morfolojik ve yapısal değişikliklere neden olmaktadır.[27,28] PDE5i'lerin alt üriner sistemdeki damarlarda gevşeme, kan akımında artış ve bu sayede doku oksijenizasyonunda artış sağlayarak BPH ile ilişkili AÜSS'yi düzeltebileceği düşünülmüştür. Wistar-Kyoto ratları, spontan hipertansif ratlar ve Tadalafil verilen spontan hipertansif ratların karşılaştırıldığı bir çalışmada Tadalafil'in prostat kesitlerinde artmış kan akımı ve oksijenizasyon ile ilişkili olarak iskemiye geri çevirebildiği gösterilmiştir.[22]

PDEi'ler afferent sinir aktivitesi üzerinden de alt üriner sistemde etkinlik göstermektedirler. PDE5i'ler, mesanede afferent sinir uyarımını azaltarak mesane dolum

Tablo 1. Vücutta PDE ekspresse edilen dokular ve PDE5i'leri.[13]

| Aile | Genler | Substratlar | Doku dağılımı |
|-------|-------------|-------------|--|
| PDE1 | 1A,1B,1C | cAMP/cGMP | Beyin, kalp, akciğer, düz kas |
| PDE2 | 2A | cAMP/cGMP | Kalp, akciğer, karaciğer, adrenal, trombosit, endotel hücreler |
| PDE3 | 3A,3B | cAMP | Kalp, akciğer, karaciğer, trombosit, düz kas, yağ dokusu hücreleri |
| PDE4 | 4A,4B,4C,4D | cAMP | Beyin, kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, düz kas, endotel hücreler |
| PDE5 | 5A | cGMP | Beyin, kalp, düz kas, endotel hücreler |
| PDE6 | 6A,6B,6C | cGMP | Akciğer, hipofiz bezi, fotoreseptörler |
| PDE7 | 7A, 7B | cAMP | Beyin, kalp, böbrek, pankreas, iskelet kasları, T lenfositler |
| PDE8 | 8A,8B | cAMP | Beyin, kalp, karaciğer, göz, böbrek, over, testis, T lenfositler, tiroid |
| PDE9 | 9A | cGMP | Beyin, akciğer, karaciğer, böbrek |
| PDE10 | 10A | cAMP/cGMP | Beyin, testis, tiroid |
| PDE11 | 11A | cAMP/cGMP | Kalp, karaciğer, prostat, iskelet kasları, hipofiz bezi |

algısını ve urgency sıklığını azaltmaktadırlar.[29] Ancak NO/cGMP ve cAMP yollarının her ikisi de bu süreçte etkin rol oynamaktadır.

BPH'da PDE5i Kullanımı

Günlük Tadalafil (5 mg), uzun etki süresi ile BPH/AÜSS veya BPH/AÜSS+ED varlığında 6 Ekim 2011 de FDA'dan onay alan ilk ve tek PDE5i'dir. PDE5i'ler IPSS ve yaşam kalitesinde düzleme sağlamakta ancak Qmax'ta istatistiksel anlamlı artış sağlamamaktadır.[30] Ancak Qmax ile IPSS arasında kötü bir korelasyon olduğu akıldan tutulmalıdır.[31] Kısa etki süreli Sildenafil ve Vardenafil, UK-369003 gibi PDE5i'lerde BPH semptomlarında düzleme sağlamakla birlikte bu moleküllerin henüz FDA onayları yoktur ve randomize kontrollü çalışmalar yeterlidir.[32,33]

Belki de bu konudaki ilk ve en önemli çalışma Roehborn ve arkadaşları tarafından yapılan Tadalafil doz bulma çalışmasıdır. On ülke, 92 merkezinde yapılan randomize, çift kör, placebo kontrollü, paralel dizayn 12 haftalık çalışmada yaş \geq 45, AÜSS \geq 6 ay, Prostat bx(-)>12 ay, PVR<300, kapasite 150-550 ml, idrar hacmi \geq 125 ml, IPSS \geq 13, Qmax 4-15 ml/sn olan 1058 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara placebo, 2.5, 5, 10, 20 mg Tadalafil verilmiş ve tedavi etkinliği IPSS, BPH Etki İndeksi (BII) ve Genel Değerlendirme Anketi (GAQ) ile değerlendirilmiştir. IPSS'teki düzleme tüm tadalafil dozlarında plaseboya göre üstün bulunmuştur. Plasebo ve Tadalafil 2.5, 5, 10, 20 mg tedavilerinde IPSS skorundaki düzleme sırasıyla -2.3 ve -3.9, -4.9, -5.2, -5.2 puan olarak gözlenmiştir. BII ve GAQ'da placebo ile Tadalafil 2.5 mg arasında farklılık saptanmamıştır. İlaç dozu arttıkça özellikle 10 ve 20 mg Tadalafil ile yan etkilerin kısmen daha fazla olduğunun gözlenmesi üzerine günlük Tadalafil 5 mg'ın AÜSS

için en uygun doz olacağı sonucuna varılmıştır.[34]

Bu çalışmadan sonra AÜSS'taki düzelmenin, hastaların ED ve yaşam kalitesindeki düzleme ile ilişkili olabileceği sorusu gündeme gelmiştir. Broderick ve arkadaşları, 716 ED olan ve 340 ED olmayan hastada plasebo ve Tadalafil 2.5, 5, 10, 20 mg tedavi etkinliğini değerlendirdikleri 12 haftalık bir çalışmada bu soruya yanıt aramışlardır. Benzer hasta grubunda yapılan bir çalışmada ED olan grupta plasebo ile -2.4 puanlık, Tadalafil: 2.5, 5, 10, 20 mg tedavilerinde sırasıyla -4.3, -4.8, -5.3, -5.6 puanlık IPSS değişimi gözlenmiştir. ED olmayan hasta grubunda ise plasebo ve Tadalafil 2.5, 5, 10, 20 mg tedavileri ile -2.4 ve -3.2, -5.3, -5.1, -4.5 puanlık IPSS değişimi saptanmıştır. Plasebo ve Tadalafil 2.5, 5, 10, 20 mg tedavi dozları için yaşam kalite skorundaki değişim ED olan grupta sırası ile -0.6, -0.9, -0.9, -1.0, -1.1 iken ED olmayan grupta sırası ile -0.6, -0.7, -0.9, -0.8, -0.8 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada ED şiddeti ile IPSS değişimleri incelenmiş ancak istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Yazarlar Tadalafil tedavisinin ED varlığı ve ED şiddetinden bağımsız olarak IPSS ve yaşam kalitesini iyileştirdiğini sonucuna varmışlardır.[35]

Bu konuya olan ilgi arttıkça tadalafilin ile mesane fonksiyonlarına olan etkisi ilgi odağı olmaya başlamıştır. Roger Dmochowski ve arkadaşları yaş \geq 40, AÜSS \geq 6 ay, prostat bx(-)>12 ay, PVR<350 olan orta-ciddi semptomatik AÜSS olan 200 hastada plasebo ve 20 mg Tadalafil tedavisinin mesane fonksiyonlarına etkisini incelemiştir. Önceki çalışmaları destekler nitelikte IPSS skorunun Tadalafil grubunda plaseboya göre 4.2 puan daha fazla azaldığı bulunmuştur. Plasebo ile Tadalafil grupları arasında maksimum idrar akım hızındaki mesane basıncı ve diğer ürodinamik parametrelerinde arasında farklılık sap-

tanmamıştır.[36] Yazarlar Tadalafil tedavisinin mesane fonksiyonlarını olumsuz etkilemediğini ve PDE5i'lerin aşırı aktif mesanedeki yerinin araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir.

Gacci ve arkadaşları, 2012 yılında BPH'ya bağlı AÜSS olan hastalarda tek başına PDEi ile PDE5i+Alfa bloker tedavilerinin etkinliğini değerlendirdikleri sistematik inceleme ve meta analiz sonuçlarını yayımlamışlardır.[37] Sistematik analize kliniğimizden bir çalışmanın da içinde bulunduğu 12 çalışma dahil edilmiştir.

PDEi ile plasebonun karşılaştırıldığı 7 makalede toplam 3214 hasta, alfa bloker ile alfa bloker+PDE5i kombinasyonunun karşılaştırıldığı 5 makalede toplam 216 hasta IPSS, Qmax ve IIEF açısından değerlendirilmiştir. Sonuçta PDE5i'lerin plaseboya göre ortalama 2.9 puanlık IPSS düşüşü, 5.5 puanlık IIEF artışı sağlarken Qmax'ta değişiklik yaratmadığı gözlenmiştir. Alfa bloker+PDE5i kombinasyonunun ise tek başına alfa blokerlere göre ortalama 1.9 puanlık IPSS düşüşü, 1.53 ml/sn Qmax artışı ve 3.6 puanlık IIEF artışı sağladığı gösterilmiştir. Aynı analizde genç, düşük BMI ve yüksek IPSS skoruna sahip hastaların tedaviden daha fazla fayda gördüğü belirtilmiştir. İstatistiksel olarak öne çıkan yan etkiler ise flushing, gastroözofagial reflü, baş ağrısı ve dispeptik şikayetler olmuştur. Yazarlar PDE5i'lerin BPH hastalarında AÜSS ve erektil fonksiyonlar üzerinde anlamlı düzelme sağladığını ve ED varlığından bağımsız olarak BPH'lı hastalarda umut verici tedavi seçeneği olduğunu belirtmişlerdir.[37]

Literatürdeki çalışmaların hemen hemen hepsi PDE5i'lerin plaseboya göre anlamlı derece IPSS skorunda azalma sağladığını ancak Qmax'ta herhangi bir değişime neden olmadığını belirtmektedir.[30] Bu bulguların aksini söyleyen literatürdeki ilk ve tek çalışma Oelke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Randomize, çift kör, plasebo ve aktif kontrollü, paralel dizayn çalışmaya yaş≥45, AÜSS ≥6 ay, kapasite 150-550 ml, idrar hacmi≥125 ml, IPSS≥13, Qmax 4-15 ml/sn olan 511 hasta dahil edilmiştir. Hastalara Tadalafil 5 mg, Tamsulosin 0.4 mg ve plasebo verilmiştir. Tadalafil ve Tamsulosin tedavi gruplarında IPSS ve BII değerlerindeki düzelme plaseboya göre üstün bulunmuştur. Sadece Tadalafil verilen grupta IIEF'te düzelme saptanır iken ortalama Qmax artışı plasebo grubunda 1.2 ml/sn Tadalafil ve Tamsulosin tedavi gruplarında sırasıyla 2.4 ve 2.2 ml/sn olarak saptanmıştır. [38]

Sonuçta PDE5i'ler düz kas gevşemesi, pelvik kan akımında artma, afferent sinir uyarımında düzelme sağlamaktadır. Cinsel fonksiyonlarının etkilenmesini istemeyen AÜSS ve/veya ED hastalarında umut veren bir tedavi yöntemidir. AÜSS olan hastalarda Tadalafil tedavisinin Alfa blokerler kadar etkin olduğu ve erektil fonksiyonları iyileştireceği artık kılavuzlarda yer almaya başlamıştır.[4] Ancak yan etki, uzun dönem ilaç güvenliği, ilaç etkileşimleri ve maliyet akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. Int J Impot Res 2008;20 Suppl 3:11-8.
- 2- Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. Rev Urol 2005;7:3-14.
- 3- Shapiro E, Lepor H. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 1995;22:285-90.
- 4- Oelke M, Bachmann A, Descasez A et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/13_Male_LUTS_LR.pdf
- 5- Gacci M, Eardley I, Giuliano F et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2011;60:809-25.
- 6- Lepor H. Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Rev Urol 2007;9:181-90.
- 7- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993;270:83-90.
- 8- Akkus E, Kadioglu A, Esen A et al. Turkish Erectile Dysfunction Prevalence Study Group. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study. Eur Urol 2002;41:298-304.
- a. Kaynak eklenecek
- 9- Balci M, Aslan Y, Aydın AÖ et al. Türk erkeklerinde cinsel fonksiyon bozukluğu taraması: anket çalışması. Ortadoğu Tıp Dergisi 2012;4:108-113.
- 10- Wespes E, Eardley I, Giuliano F et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology 2013. http://www.uroweb.org/gls/pdf/14_Male%20Sexual%20Dysfunction_LR.pdf
- 11- Uckert S, Oelke M. Phosphodiesterase (PDE) inhibitors in the treatment of lower urinary tract dysfunction. Br J Clin Pharmacol 2011;72:197-204.
- 12- Elterman DS, Chughtai B, Lee RK, Te AE, Kaplan SA. Update on Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia. Rev Urol 2012;14:79-86.
- 13- He W, Manisha S, Victoria AK, Kimberly AD. U.S. Census Bureau, Current Population Reports, P23-209, 65+ in

- the United States: 2005, U.S. Government Printing Office, Washington, DC 2005.
- 14- Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Oesterling JE, Lieber MM. New diagnostic and treatment guidelines for benign prostatic hyperplasia. Potential impact in the United States. *Arch Intern Med* 1995;155:477-81.
- 15- 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.
- 16- Andersson KE, de Groat WC, McVary KT et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn* 2011;30:292-301.
- 17- Truss MC, Uckert S, Stief CG, Kuczyk M, Jonas U. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human detrusor smooth muscle. I. Identification and characterization. *Urol Res* 1996;24:123-8.
- 18- Uckert S, Sandner P, Sigl K et al. Is there a role of the phosphodiesterase type 5 (PDE5) in the control of detrusor smooth muscle? A functional and molecular biology study. *J Urol* 2009;181:152
- 19- Kuciel R, Ostrowski W. Phosphodiesterase from human prostate gland. *Bull Soc Chim Biol (Paris)* 1970;52:1051-1060.
- 20- Fibbi B, Morelli A, Vignozzi L et al. Characterization of phosphodiesterase type 5 expression and functional activity in the human male lower urinary tract. *J Sex Med* 2010;7:59-69
- 21- Oger S, Behr-Roussel D, Gorny D et al. Signalling pathways involved in sildenafil-induced relaxation of human bladder dome smooth muscle. *Br J Pharmacol* 2010;160:1135-1143.
- 22- Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 2011;8:2746-60.
- 23- Uckert S, Sormes M, Kedia G et al. Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue. *Urology* 2008;71:526-30.
- 24- Kedia GT, Uckert S, Kedia M, Kuczyk MA. Effects of phosphodiesterase inhibitors on contraction induced by endothelin-1 of isolated human prostatic tissue. *Urology* 2009;73:1397-401.
- 25- Kedia GT, Sonnenberg JE, Kuczyk MA, Uckert S. In vitro functional responses of isolated human urethral tissue to phosphodiesterase (PDE) inhibitors. *Eur Urol Suppl* 2011;10:291-292.
- 26- Von Heyden B, Jordan U, Schmitz W, Hertle L. Urethral relaxation after electrostimulation in the guinea pig is independent of nitric oxide. *J Urol* 1997;157:1509-13.
- 27- Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit. *J Endocrinol* 2012;212:71-84.
- 28- Morelli A, Comeglio P, Filippi S et al. Testosterone and farnesoid X receptor agonist INT-747 counteract high fat diet-induced bladder alterations in a rabbit model of metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012;132:80-92.
- 29- Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol* 1992;107:178-84.
- 30- Giuliano F, Ückert S, Maggi M et al. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2013;63:506-16.
- 31- McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL et al. American Urological Association guideline: management of benign prostatic hyperplasia (BPH). American Urological Association Guideline 2010. <http://www.auanet.org/content/guidelines-and-quality-care/clinical-guidelines.cfm>.)
- 32- McVary KT, Monnig W, Camps JL 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* 2007;177:1071-7.
- 33- Gacci M, Vittori G, Tosi N et al. A randomized, placebo-controlled study to assess safety and efficacy of vardenafil 10 mg and tamsulosin 0.4 mg vs. tamsulosin 0.4 mg alone in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med* 2012;9:1624-33.
- 34- Roehrborn CG, McVary KT, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* 2008;180:1228-34.
- 35- Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG et al. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction. *Urology* 2010;75:1452-8.
- 36- 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;183:1092-7.
- 37- Gacci M, Corona G, Salvi M et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α -blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012;61:994-1003.
- 38- 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* 2012;61:917-25.