

## Benign prostat hiperplazi tanısı ile alfa bloker tedavisi alan hastalarda endikasyon sorgulaması

*Questioning the indication in patients receiving an alpha-blocker for benign prostatic hyperplasia*

Hakan Polat, Eray Kemahlı, Buğra Doğukan Törer, Abdulmuttalip Şimşek, Volkan Tuğcu, Ali İhsan Taşçı

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

### Özet

**Amaç:** BPH tanısı ile alfa-bloker kullanan hastaların tekrar değerlendirilmesi ve endikasyonlarının sorgulanması

**Gereç ve Yöntemler:** Alfa-bloker kullanan ve üroloji polikliniğine reçete yenilenmesi için müracaat eden hastalar, ilacın kullanım endikasyonu ve semptomlara etkisi yönünden tekrar değerlendirildi. Üç aydan uzun süre ilaç kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası semptom skorları (IPSS), yaşam kalitesi skorları, prostat volümü, üroflowmetri, prostat spesifik antijen (PSA), rezidüel idrar miktarı ve tam idrar tetkikleri yapılarak değerlendirildi. Daha önce alt üriner sistem cerrahisi geçiren hastalar ve kooperasyon kurulamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 118 hastanın ortalama yaşı  $64,3 \pm 12,5$  idi. Tedavi öncesi 45 hastaya ultrasonografi, 50 hastaya üroflowmetri, 45 hastaya tam idrar tetkiki, 32 hastaya PSA bakılmamıştı. Sekiz hastada BPH'ya ek olarak diabetik nörojen mesane, 12 hastada kronik prostatit saptandı. Yetmiş iki hastada BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomları tespit edildi. Yirmialtı hastada IPSS düşük (9 puan ve altı), yaşam kalitesi iyi, üroflowmetri ve rezidüel idrar miktarı normal sınırlarda olduğundan ilaç kullanım endikasyonu olmadığı düşünüldü. İki hastada önceden bilinmeyen PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopsi sonucu 1 hastada prostat kanseri tanısı kondu.

**Sonuç:** Sonuçlarımız BPH tanısı ile alfa bloker tedavi alan hastaların önemli bir kısmında prostata bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu

### Abstract

**Objective:** To reevaluate the patients receiving an alpha-blocker for benign prostatic hyperplasia (BPH) and scrutinize their indications for treatment requirement.

**Materials and Methods:** Alpha-blocker receiving patients, applying for re prescription, were reevaluated for indications and effects of the drug on symptoms. Patients receiving treatment of more than three months were reevaluated by pre- and posttreatment IPSS, QoL score, prostate volume, uroflowmetry, prostate specific antigen (PSA), postvoid residual volume and urinalysis. Patients, who had a positive history for lower urinary tract surgery and who failed to cooperate, were excluded from study.

**Results:** Mean age of 118 included patients was  $64,3 \pm 12,5$  years. Before starting treatment, 45, 50, 45 and 32 patients have not been evaluated by ultrasound scan, uroflowmetry, urinalysis and PSA, respectively. Diabetic neurogenic bladder and chronic prostatitis accompanying BPH determined in 8 and 12 patients, respectively. Lower urinary tract symptoms due to BPH were demonstrated in 72 patients. Twenty-six of these patients had a low IPSS ( $\leq 6$  points), a good QoL score and uroflowmetry and PVR within normal limits. These patients accepted to have no indication for drug use. Prostate biopsy, performed in 2 patients due to high PSA level, revealed prostate cancer in one patient.

**Conclusions:** Our results showed that bladder outlet obstruction(BOO) due to BPH was not sufficiently demonstrated in a significant number of the patients and the indicati-

Geliş tarihi (Submitted): 03.09.2012

Kabul tarihi (Accepted): 01.10.2012

### Yazışma / Correspondence

Buğra Doğukan Törer  
Bakırköy Dr. Sadi Konuk  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Üroloji Kliniği  
Tel: 0530 696 95 88  
E-mail: bugradt@hotmail.com

yeterince ortaya konmadığını ve tedavi endikasyonunun tartışmalı olduğunu göstermektedir. Ayrıca hastaların diğer bir kısmında gereksiz ilaç kullanımı söz konusudur. Bu nedenle hastaların mesane çıkım obstrüksiyonu açısından yeterli değerlendirilmesi ve belli aralıklarla IPSS ve yaşam kalitesi sorgulaması ile tedavinin devamının sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat hiperplazisi, alfa-bloker, endikasyon

## Giriş

BPH, prostatın periüretal zonundan başlayan stromal ve glandüler hiperplazi ile karakterize bir hastalıktır. BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomları yaşlanan erkeklerde en sık rahatsızlık nedenlerinden biridir. 50 yaş üzeri erkeklerin %50'sinden fazlasında AÜSS vardır. Tüm dünyada yaşlı erkek popülasyonunda artışın beklendiği gelecek dönemde bu problemler de daha sık olarak kliniğe yansıyacaktır (1,2).

AÜSS ile BPH arasındaki ilişki çok komplekstir. Her BPH hastasında bu semptomlar olmayabileceği gibi AÜSS olan her hastada da BPH bulunmayabilir. AÜSS'lu hastalarda BPH dışında üretra darlığı, prostatit, prostat kanseri ve detrüsr fonksiyon bozukluğu durumlarında da benzer klinik tablo görülebilmektedir.

AÜSS nedeni ile başvuran kişilerde uygulanan tanı yöntemlerinin amacı mesane çıkım obstrüksiyonu ve buna bağlı anlamlı semptomu olan hastaları belirleyerek uygun yaklaşımı sunmaktır. Bu çalışmada bölgemizde AÜSS ile sağlık kurumuna başvuran hastalarda yapılan tanı yöntemlerinin EAU kılavuzuna uygunluğunu değerlendirmek ve BPH tanısı ile alfa-blokör tedavisi verilen hastaların endikasyonlarını tekrar gözden geçirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

Daha önce BPH tanısı alarak alfa-blokör tedavisi başlanan ve Ekim 2010 – Mayıs 2012 tarihleri arasında reçete yenilemesi için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran 118 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, tedavi öncesi yapılan tetkikler, tedavi öncesi IPSS skorları ve yaşam kalitesi skorları açısından sorgulandıktan sonra tedavi sonrası semptom skorları (IPSS), yaşam kalitesi skorları, üroflowmetri, prostat spesifik antijen (PSA), prostat volümü, rezidüel idrar miktarı ve tam idrar tetkikleri yapılarak ilacın kullanım endikasyonu ve semptomlara etkisi yönünden tek-

on for treatment was controversial. Inessential drug use, also, was shown for some other patients. So, the patients should be sufficiently evaluated for BOO and the outcome should be reevaluated by IPSS and QoL score regularly.

**Key Words:** Prostatic hyperplasia, alpha-blocker, indication

rar değerlendirildi. Daha önce alt üriner sistem cerrahisi geçiren hastalar ve kooperasyon kurulamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 118 hastanın ortalama yaşı 64,3±12,5 idi. Tedavi öncesi 45 hastaya ultrasonografi, 50 hastaya üroflowmetri, 45 hastaya tam idrar tetkiki, 32 hastaya PSA bakılmamıştı. Sekiz hastada BPH'ya ek olarak diabetik nörojen mesane, 12 hastada kronik prostatit saptandı. Yetmiş iki hastada BPH'ya bağlı alt üriner sistem semptomları tespit edildi. Yirmialtı hastada IPSS düşük (7 puan ve altı), yaşam kalitesi iyi, üroflowmetri ve rezidüel idrar miktarı normal sınırlarda olduğundan ilaç kullanım endikasyonu olmadığı düşünüldü. İki hastada önceden bilinmeyen PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopsi sonucu 1 hastada prostat kanseri tanısı kondu.

## Tartışma

BPH erkek AÜSS en sık görülen sebebi olmakla birlikte hiçbir zaman tek sebebi olarak düşünülemez. Erkeklerdeki AÜSS'nin ikinci sık nedeni mesane kaynaklı semptomlardır. AAM kadınlar kadar olmasa da erkeklerde de sık görülür ve sıklıkla BPH ile ilgiliymiş gibi tedavi edilir. Tüm hastalıklar açısından hastayı tam değerlendirerek doğru tanıyı koymak ve bu doğrultuda tedavi yaklaşımını belirlemek hem hastanın şikayetlerini giderme hem de gereksiz tedaviyi önleme açısından önemlidir. Gereksiz tedavi bir yandan hastanın fazladan ilaç kullanması ve yan etkilere maruz kalma riskini arttırırken diğer yandan sağlık harcamalarında artışa neden olmaktadır.

Dünya çapında yaşam beklentisi artışı ve gelişmiş ülkelerdeki genç neslin yaşlanmasıyla erkek AÜSS bakımını gerektiren popülasyondaki önemli bir artış sağlık kuruluşları tarafından ayarlamalar yapılmasını ve maliyet etkin yönetim algoritmaları gerektirmektedir. Yirminci yüzyılın ilk döneminde BPH tedavisinde iki çeşit cerrahi yaklaşım (açık prostatektomi, TURP) ön planday-

ken, zaman içerisinde minimal invaziv tedavi seçeneklerinin ve medikal tedavinin tanımlanması ile birlikte alternatif tedavi yöntemleri de uygulanmaya başlanmıştır. Hem AUA hem de EAU kılavuzunda BPH tedavisi, izlem, medikal, minimal invaziv ve cerrahi tedavi olmak üzere 4 ana grupta incelenmektedir.

Her iki kılavuzda da hafif şiddette AÜSS'si olan hastalarda ayrıca komplike olmamak kaydıyla orta ve hatta şiddetli AÜSS'si bulunan hastalarda izlem bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. Ancak hastaya bu alternatif belirtilmeden önce içinde bulunduğu durum ve ilerleme riski detaylıca anlatılmalı ve düzenli takibin gerekliliği belirtilmelidir. EAU kılavuzunda izlem önerilen hastalarda periyodik olarak semptom skoru-hayat kalitesi değerlendirilmesi, idrar akım hızı ve PVR ölçümünün yapılması önerilmektedir (1,2).

Alfa-blokların mesane boynu ve prostat düz kasında, alfa1-adrenerjik etki ile oluşan kasılmaları antogonize ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Ürodinamik çalışmalarda mesane çıkım obstrüksiyonu üzerine belirgin bir azalma yapmadıkları ancak hastaların akım hızlarında artışa neden oldukları tespit edilmiştir. 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 (5). 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.

5 alfa-redüktaz inhibitörleri intraprostatik dihidrotestosteron seviyesini kastrasyon seviyesine kadar inmeden düşürerek etki gösterirler. Bu etki sonucunda prostat boyutunda %20-30 oranında küçülme ve serum PSA düzeyinde azalmaya neden olurlar (7,8). 5 alfa-redüktaz inhibitörlerinin idrar akım hızını artırdığı, BPH'ye bağlı AÜSS'yi azalttığı ve akut üriner retansiyon ve cerrahi riskini azalttığı tespit edilmiştir(9).

Kombinasyon tedavisi, alfa-adrenerjik bloker ve 5 alfa-redüktaz inhibitörlerinin birlikte kullanılmasıdır. Son dönemde yayınlanan 5 yıl izlem sonuçlarında kombinasyon tedavisinin, monoterapiye göre daha etkili ol-

duğu tespit edilmiştir (6). Fitoterapi, hakkında az sayıda randomize çalışma bulunmaktadır

Lepor ve arkadaşları tarafından yayınlanan semptomatik BPH'li hastalarda günlük tek doz terazosin kullanımıyla ilgili çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü ve paralel-gruplu çalışmada, terazosin tedavisiyle ilgili araştırmaların öncüsü olmuştur (12). Çalışmaya 285 hasta katılmış ve her bir hasta günlük plasebo, 2, 5 veya 10 mg terazosin almıştır. Tüm terazosin tedavisi gruplarında başlangıca göre obstrüktif, irritatif ve toplam semptom skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma olmuştur. Semptom skorlarındaki iyileşme doz bağımlıdır. 5 ve 10 mg terazosin gruplarındaki ortalama obstrüktif semptom skorundaki azalma, plasebo grubuna göre anlamlı derecede fazla olmuştur. Total semptom skorunda %30'dan fazla iyileşme oranları plasebo, 2, 5 ve 10 mg alan gruplarda sırasıyla %40, %51, %57 ve %69 olmuştur. 10 mg terazosin alan grupta total semptom skorunda %30'dan fazla iyileşme görülen hastaların oranı plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Benzer şekilde maksimum idrar akımındaki artış da doz bağımlı olarak tespit edilmiştir ve 10 mg terazosin kullanan hastaların maksimum idrar akımındaki artış plasebo grubuna göre anlamlı derecede fazla olarak belirtilmiştir.

Doksazosin bir kinazolin derivesi olup, yarı ömrü yaklaşık 22 saattir. Semptomatik iyileşme süresi yaklaşık bir haftadır ve terazosine göre daha kısadır. Bu etkisini erken dönemde üretral direnci azaltarak gerçekleştirir. Yan etkileri yaşa bağlı artış göstermez. Baş dönmesi, halsizlik, ödem, nefes darlığı, hipotansiyon en sık görülen yan etkileridir. Etkinlik ve yan etkiler dozla doğru orantılı olarak artış gösterir (13) Plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada semptomatik hastalarda 4 mg doksazosin kullanılmış, çalışma sonucunda total semptomlarda %79 (plaseboda %44), obstrüktif semptomlarda %63 (plaseboda %32), irritatif semptomlarda %76 (plaseboda %45) iyileşme görülmüştür(14) Maksimum akım hızında da belirgin artış olmuştur. Terazosinle benzer olarak normotansif hastalardaki kan basıncı değişimi minimaldir ve güvenle kullanılabilir. Cinsel fonksiyon bozukluğuna yol açmadığı bildirilmiştir(15)

Alfuzosin kan basıncını etkilemeden üretral direnci %30 oranında düşürebilir. Oral emilimi hızlıdır. Al-

fuzosin SR alındıktan yaklaşık üç saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Bu da alfuzosinin akut idrar retansiyonu gibi hızlı etkinlik istenen durumlarda kullanılabilirliğini arttıran bir özelliktir. Son dönemde 839 hasta ile yapılan ve hastalara 2 yıl süreyle günlük 10 mg alfuzosin'in verildiği bir çalışmanın sonuçlarına göre; hastaların alt üriner sistem yakınmalarında azalma, hayat kalitesi skorlarında iyileşme, kardiyovasküler sistem açısından iyi tolere edilebilme ve cinsel fonksiyonlarda (ereksiyon, ejakülasyon, libido) hafif düzelme saptanmıştır (16). Bir diğer çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada da; günlük tek doz alfuzosin 10 mg'ın akut idrar retansiyonu riskini ve BPH'ye bağlı ameliyat gereksinimini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir.(17) ilaç toleransı da a1-adrenerjik blokajın düşük olmasına bağlı olabilir çünkü 10 mg alfuzosinin yarattığı tedaviye bağlı iyileşme, 10 mg terazosin ve 8 mg doksazosine göre daha düşük olarak görülmektedir.(18)

Tamsulosin, kan basıncı üzerine etkisi olmadığından hipotansiyon, senkop ve baş dönmesi gibi yan etkileri çok düşük oranda görülür. En sık görülen yan etkisi retrograd ejakulasyondur ve plaseboya göre %4,5-11 oranında görülür (19). Diğer yan etkileri baş dönmesi, baş ağrısı ve gastrointestinal bozukluklardır (20-21). Tamsulosinin etkinliğini, güvenilirliğini ve yan etkilerini araştıran randomize, çift-kör ve plasebo-kontrollü, geniş serilerle yapılmış çalışmalarda 0,4 mg/gün tamsulosinin semptom skorunda, maksimum idrar akım hızında anlamlı düzelmeler sağladığı bildirilmiştir (22-23) Doz çalışmalarında 0,8 mg/gün tamsulosin kullananlarda 0,4 mg/gün tamsulosin kullananlara göre semptom skorunda anlamlı bir iyileşme görülürken, en sık yan etki olarak görülen ejakülasyon bozukluğunda da anlamlı artış olduğu belirtilmiştir. Çalışmalarda en sık yan etkiler asteni, rinin ve ejakülasyon bozukluğu olarak belirlenmiş, normotansif veya hipertansif hastaların kan basıncında anlamlı bir düşmeye neden olmadığı görülmüştür. Bütün bunlar birlikte değerlendirildiğinde tamsulosinin maliyet ve yan etki insidansı açısından kullanılabilir en optimum dozu 0,4 mg/gün olarak görülmektedir.

İdeal bir alfa blokerden beklenenler; subtip selektif olması, BPH'ye bağlı semptomlar üzerine yüksek oranda etki sağlaması, idrar akım hızında belirgin artış yapması, akut idrar retansiyonunda mutlak ve hızlı etki sağlama-

sı, takip edilen hastalarda ameliyat gereksinimini ortadan kaldırılabilesidir. Bütün bunları yaparken de yan etkilerinin olmaması veya minimal olması beklenir (24). BPH histopatolojik bir tanım olup, prostatın stromal ve epitelial elemanlarının hiperplazisi olarak tanımlanmaktadır. BPO ise ancak BPH'ye bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu bulunduğu kullanılabilen bir terimdir. Diğer taraftan obstrüksiyon ürodinamik bir tanımdır ve ancak basınç akım çalışmaları ile gösterilebilir.

Benin prostat büyümesi (BPB) ise BPH ile birlikte veya BPH düşündürülen prostat hacminin artışıdır. Her iki kılavuzda da, her BPH'sı veya BPB'si olan hastada AÜSS olmayacağı gibi, her AÜSS olan hastada da BPH olmayabileceği belirtilmiştir. Yaşlanma ile erkeklerde görülen AÜSS obstrüksiyona bağlı olabileceği gibi mesane işlev bozukluğu veya nörolojik hastalıklar gibi başka nedenlere de bağlı olabilir. Bununla birlikte BPH, yaşlanan erkeklerde AÜSS'ye en sık neden olan durumdur (25). Histolojik olarak, BPH hastalarının %30-50'sinde prostat irileşmesi (prostat hacmi >25 cc) ve bu hastaların %28'inde de orta veya şiddetli derecede AÜSS saptanmıştır (26,27). Bu hastaların birçoğu AÜSS için medikal tedavi almaktadır. Semptomatik BPH hastalarının yaklaşık %60'ında ve asemptomatiklerin %52'sinde mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) saptanmıştır (28,29). Birçok araştırma sonuç olarak, Tamsulosinin ejakülasyon bozukluğu oluşturmada BPH tedavisinde kullanılan alfa blokerlerin seksüel fonksiyon üzerine az etkili ya da etkisiz olduğuna karar vermişlerdir.

Alfa blokerler selektivelerine göre kan basıncı değişiklikleri oluşturmaktadır. Günümüzde tamsulosin (alfa-1A/1D blokleri) en sık kullanılan alfa-1 blokerdir. Alfa-1B'ye daha az selektif olduğu için kan basıncını (KB) en az azaltan ilaçtır. Diğer alfa blokerler ise spesifik alt gruplara selektivite göstermediği için KB'nı daha fazla etkilemektedir (30). Yan etkiler ve gereksiz ilaç kullanımı düşünüldüğünde AUSS'li birçok erkekte yüksek düzeyde rahatsızlık şikayeti yoktur, dolayısıyla medikal ve cerrahi tedavi olmaksızın uygulanan ve gözleyerek bekleme olarak adlandırılan yaklaşım için uygundur. Bu yaklaşım şeklinin eğitim, güven verme, periyodik kontrol ve yaşam tarzı önerilerinde bulunma unsurlarını kapsamaması gelecektir. Gecen 10 yıl içinde, alfa blokerlerin reçetelenmesi durmadan artmıştır. Bu artışla kısmen hastaların

cerrahi tedaviye gitmeden semptomatik iyileşmeyi istemeleri ve kısmen de ilaç firmalarının bu ilaçları pazarlaması neden olmuştur. Semptomlarda, 8 haftalık bir denemeden sonra düzelme olmuyorsa tedavi sonlandırılmamalıdır.

Sonuç olarak BPH tanısı ile alfa bloker tedavi alan hastaların önemli bir kısmında prostata bağlı mesane çıkım tıkanıklığının yeterince ortaya konmadığını ve tedavi endikasyonunun tartışmalı olduğunu göstermektedir. Ayrıca hastaların diğer bir kısmında gereksiz ilaç kullanımını söz konusudur. Bu nedenle hastaların mesane çıkım tıkanıklığı açısından yeterli değerlendirilmesi ve belli aralıklarla IPSS ve yaşam kalitesi sorgulaması ile tedavinin devamının sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz

#### Kaynaklar

1. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al .Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2011;185(5):1793-803.
2. M. Oelke (chairman), A. Bachmann, A. Descazeaud, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU 2012 Guidelines, pp. 5-74.
3. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, et al. New diagnostic and treatment guidelines for benign prostatic hyperplasia. Potential impact in the United States. *Arch Intern Med.* 1995;155:477-481.
4. Roehrborn CG. Efficacy of alpha-Adrenergic Receptor Blockers in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms. *Rev Urol.* 2009 ; 11: 1-8.
5. Djavan B, Marberger M: Meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36: 1-13.
6. 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*, 2002;167: 1042-1044,
7. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC et al: Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: Results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *Can Med Assoc J*, 1996;155: 1251-1259.
8. Vaugan D, Imperato-McGinley J, McConnell J et al: Long-term (7 to 8 year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60: 1040-1044.
9. Gormley GJ, Stoner E, Bruskwewitz RC et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Eng J Med* 1992;327: 1185-1191.
10. Shin TJ, Kim CI, Park CH, et al..  $\alpha$ -Blocker Monotherapy and  $\alpha$ -Blocker Plus 5-Alpha-Reductase Inhibitor Combination Treatment in Benign Prostatic Hyperplasia; 10 Years' Long-Term Results. *Korean J Urol.* 2012 Apr;53(4):248-52.
11. Cohen SA, Parsons JK. Combination pharmacological therapies for the management of benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging.* 2012 Apr 1;29(4):275-84.
12. Lepor H, Auerbach S, Pures-Baez A, et al. A randomized multicenter placebo-controlled study of efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 1467-74.
13. Kohn IJ, Kaplan SA. Medical management of benign prostatic hyperplasia. *Atlas of Clinical Urology: The Prostate;* 1999. p. 1-16.
14. Christensen MM, Bendix Holme J, Rasmussen PC, et al. Doxazosin treatment in patients with prostatic obstruction. A double-blind placebocontrolled study. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 39-44.
15. Kirby RS. Doxazosin in the treatment of obstruction of the lower urinary tract. *Textbook of Benign Prostatic Hyperplasia;* 1996. p. 287-93.
16. Elhilali M, Emberton M, Matzkin H, et al. Long term efficacy and safety of alfuzosin 10 mg once daily: a 2-year experience in 'real life' practice. *BJU Int* 2005; 97: 513-9.
17. McNeill SA, Hargreave TB, Roehrborn CG; alfaur study group. Alfuzosin 10 mg once daily in the management of acute retention: results of a double-blind placebo-controlled study. *Urology* 2005; 65: 83-90.
18. Auffenberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2009; 36: 443-59.
19. Giuliano F. Impact of medical treatments for benign prostatic hyperplasia on sexual function. *BJU Int* 2006; 97(Suppl 2): 34-8.
20. Taguchi K, Saitoh M, Sato S, et al. Effects of tamsulosin metabolites at alpha-1 adrenoceptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 1-5.
21. Miyazawa Y, Blum RA, Schentag JJ, et al. Pharmacokinetics and safety of tamsulosin in subjects with normal and impaired renal and hepatic function. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62: 603-21.
22. Kawabe K. Efficacy and safety of tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1995; 76 (Suppl 1): 63-7.
23. Narayan P, Tewari A. A second phase III multicenter, placebocontrolled study of two dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. United States 93-01 Study Group. *J Urol* 1998; 160: 1701-6.
24. Ahmet Tunçkiran I, Hakan Özkardeş. Benign Prostat Hiperplazisinde Alfa Bloker Tedavisi ve Alfa Blokerlerin Geleceği. *Türk Urol Sem* 2010; 1: 1-4.
25. Tufan Tarcan, Cenk Yazıcı. BPH tanı ve tedavisinde EAU

- ve AUA kılavuzlarının karşılaştırılması Türk Üroloji Dergisi: 2006;32 (1): 110-117.
26. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132:474-9.
  27. Chute CG, Panser LA, Girman CJ, et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. J Urol 1993;159:85-9.
  28. Reynard JM, Yang Q, Donovan JL, Peters TJ, et al. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. Br J Urol 1998;82:619-23.
  29. Botker-Rasmussen II, Bagi P, Jorgensen JB. Is bladder outlet obstruction normal in elderly men without lower urinary tract symptoms? Neurourol Urodyn 1996;18:545-52.
  30. Foglar R, Shibata K, Horie K, et al. Use of recombinant alpha1-adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy.; Eur J Pharmacol. 1995 :16; 288 (2):201-7.