



# Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil

**Doç. Dr. Mustafa KADİHASANOĞLU**

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

**Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU**

**İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul**



**NOBEL İLAÇ'ın katkılarıyla...**



# Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden ‘Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil’ isimli kitapçık meslektaşlarımız ve tıp fakültesi öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin tıp fakültesi öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoüroloji’ de “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Üroloji Güncelleme”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını” Nöroüroloji’de “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, “Pratik Ürodinami El Kitabı”, “Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler”, Rekonstrüktif Cerrahi’de “Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, “Uretra Darlıklarına Yaklaşım”, Androloji’de “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, “Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri”, ‘Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi’, “Tribulu Terrestis (TT)’in Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Kullanım”, “Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu”, “Rosgenyl Man’in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi”, Üroonkoloji’de, “Üroonkoloji El Kitabı”, “Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu”, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri”, “Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu”, “Mesane Kanserinde İntravezikal Tedaviler Kılavuzu”, “Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi Kılavuzu”, “Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik

Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kılavuzu", "Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar "Üroonkoloji Operatif Atlas ", "Pediatrik Üroloji'de "Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı", Genel Üroloji'de "BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı ", "Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası", "Ürolojide Tıp Hukuku", "TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı", "Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi", "Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?", "Genital Siğil Kılavuzu", "Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri", "Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri", "Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi", "Ürolojik Aciller", 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 ve 2019 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017, 2018 ve 2022 , "Ürolojide Ameliyat Notları " "Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu Teşhis ve Tedavi" kitaplarını kullanıma sunmuştur.

"Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil" kitapçığını Doç.Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitapçığın meslektaşlarımız ve tıp fakültesi öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur.

Saygılarımızla.

**Dr. Ateş KADIOĞLU**

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

**Dr. Volkan TUĞCU**

Türk Üroloji Derneği Başkanı

# Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil

## Giriş

Erkeklerde hayat kalitesini anlamlı derecede düşüren nedenlerden biri benign prostat hiperplazisine (BPH) sekonder ortaya çıkan alt üriner sistem semptomlarıdır (AÜSS). AÜSS, özellikle yaşlı hasta grubunun üroloji polikliniğine sıkça başvurmasına neden olmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunun yaptığı tanımlamaya göre AÜSS obstrüktif, irritatif ve işeme sonrası şikayetlerden oluşmaktadır (1). İlerleyen yaşla prevalansı artan AÜSS, yaşlanan erkeklerin %60'ından fazlasının tanı ve tedavi amacıyla doktora başvurmasına sebep olmaktadır.

Güncel kılavuzlara göre erektil disfonksiyon (ED) tatmin edici bir cinsel ilişki için gerekli ereksiyonu başlatmada ve/veya sürdürmede kalıcı yetersizlik olarak tanımlanmakta ve özellikle 40 yaş üzerindeki erkeklerde sıkça görülmektedir. ED, bedensel ve psiko-sosyal sağlık üzerine olumsuz etkileri olan bir patoloji olup muzdarip olanlarda cinsel hayat kalitesini ciddi biçimde düşürmektedir. Dünya çapında hangi sıklıkta görüldüğüne bakıldığında ED prevalansı güncel bir derlemenin sonuçlarına göre %13,1-72,1 arasında değişmektedir (2). Bu kadar yüksek oranda erkeğin şikayetçi olduğu ED nedenli doktora başvuru oranları oldukça düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa yaşayan erkeklerin sadece %21-56'sı ED için doktora giderken Asyalı erkeklerin bu problem için hekime başvuru oranı %17-43 arasına kadar düşmektedir.

BPH'ye sekonder AÜSS ile ED'nin birbirlerinden bağımsız ve güçlü olacak şekilde erkeklerin hayat kalitesini olumsuz biçimde etkilediği bilinmektedir. Her iki sağlık probleminin epidemiyolojik çalışmalarda

ortak risk faktörlerini paylaştığı bildirilmektedir (3). İleri yaş, obezite, sigara ve/veya alkol içmek, depresyon, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi, kötü diyet alışkanlıkları ve genetik predispozisyon erektil disfonksiyona neden olan risk faktörlerinden olup aynı zamanda BPH nedeni AÜSS patofizyolojisinde de rol oynamaktadırlar. ED'ye ve BPH sonucu ortaya çıkan AÜSS'ye neden olan moleküler mekanizmalar literatürde detaylı şekilde açıklanmış olup birçok teori de bu biyokimyasal süreçleri izah etmek üzere ortaya konulmuştur. Nitrik oksit-siklik guanozin monofosfat ve Rho-kinaz yolları, otonom adrenerjik hiperaktivite ve pelvik ateroskleroz her iki patolojinin de gelişiminde rol oynamaktadır (4). Tüm bu yollar ve patolojiler kronik enflamasyon, metabolik sendrom, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi hastalıkların meydana getirdiği problemlerde altta yatan nedenlerdir. Bütün bunları birleştirince bir erkeğin sistemik sağlık durumu hakkında fikir edinmek ED ve AÜSS varlığı önemli işaretler sağlamaktadır.

İlerleyen yaşla pelvik aterosklerozun daha çok görüldüğü ve bunun da beklendiği üzere daha çok iskemiye neden olduğu gösterilmiştir (5). Hem ED'nin hem de AÜSS'nin ortaya çıkışında saptanan pelvik iskemi otonom aktiviteyi artırmakta ve bunun sonucu olarak da nitrik oksit üretimi azalır ve Rho kinaz aktivitesi yükselmektedir. Bu da penil ve prostatik düz kaslarda ED ve AÜSS'ye neden olan kontraksiyonu artırmaktadır. Mesane perfüzyonunun azaldığı deneysel verilerden elde edilen bilgi ile gece işeme sıklığının arttığı klinik bulgular arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışmada negatif korelasyonun gösterilmesi önemli bir bulgudur (6). Otonom aktivitenin artması, alfa1-adrenoreseptörlerin sayısının ve noradrenalin sekresyonunun artışına neden olmaktadır. Böylece prostat, mesane boynu ve korpus kavernozumda adrenerjik aktivitenin artması semptomların ortaya çıkışına neden olan kontraksiyona sebebiyet vermektedir (7). Moleküler düzeyde bakıldığında relaksasyon sağlayan nitrik oksidin azalması her iki hastalığın ortak bir sebebi olduğu düşünülebilir. Nitrik oksit (NO),

nitrik oksit sentaz ile L-arginin L-sitrüline dönüşümü sonucu ortaya çıkar ve guanozin monofosfatı (GMP) sentezleyen guanil siklazı aktive eder. NO korpus kavernozumda bulunduğu gibi prostat, mesane boynu ve uretrada da olduğu gösterilmiştir. NO'nun azalması siklik GMP'nin azalmasına neden olacak ve bunun sonucunda penisin korporal düz kaslarında ereksiyonun sağlanması için gerekli relaksasyon gerçekleşmeyecektir. Aynı şekilde mesane boynu ve prostatta da mesane çıkım obstrüksiyonu olmasını engelleyen gevşeme olmayacaktır (8).

Dünyanın çeşitli ülkelerinde ED ile AÜSS'nin yakın ilişkide olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Güncel bir çalışmada ED'si olan erkeklerin %12,8'inde orta-şiddetli derecede AÜSS varlığı gösterilmişken ED'si olmayan erkeklerinse sadece %7,7'sinde bu şikayetlerin varlığı saptanmıştır (9). Bir başka çalışma, ED'si olanların %61'inde AÜSS olduğu ve AÜSS'si olanların da %25'inde ED olduğunu tespit etmiştir. AÜSS'den şikayetçi olmayan erkeklerde ED oranı sadece %8,7'dir (10). Güncel bir meta-analizde AÜSS şiddetlendikçe ED görülme oranının da yükseldiği gösterilmiştir (11). Meta-analiz bulguları detaylı olarak incelendiğinde AÜSS'ndüğü daha şiddetli olan hastalarda ED şiddetinde artma, ilişki memnuniyetinde kötüleşme ve genel seksüel memnuniyette azalma olduğu anlaşılmaktadır. Güney Amerika'dan yayınlanan yeni bir araştırmada Uluslararası Prostat Semptom Skoru'nda (IPSS) görülen her 3 puanlık artışın Uluslararası Erektıl Fonksiyon İndeksi'nin 5 soruluk biçiminde (IIEF-5) 0,4 puandan fazla düşüşe sebebiyet verdiği görülmektedir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile AÜSS için değerlendirilen hastaların erektıl fonksiyonlar açısından da değerlendirilmesi gereği ortaya çıkmaktadır.

ED ile BPH nedenli AÜSS'nin her ikisinden de aynı anda şikayetçi erkeklerde hangisinin diğerine neden olduğunu anlamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu konuda fikir beyan edebilmek için uzun dönemli takip sonuçlarıyla hastaların değerlendirilmesine ihtiyaç bulunduğundan bu konudaki çalışmaların yapılması kolay

olamamaktadır. Bu konu hakkında yapılmış kısıtlı çalışmalarda AÜSS varlığının ED için risk olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalardan önce yapılmış deneysel çalışmalarda ED'nin AÜSS'den daha sonra ortaya çıktığını gösteren veriler bulunmaktadır (12). Hayvan çalışmalarından birinde sıçanlarda mesane çıkım obstrüksiyonu oluşturulmasından 16 hafta sonra ED'nin de ortaya çıktığı saptanmıştır. Klinik çalışmalara bakıldığında uzun dönemli ve toplum bazlı bir araştırmada medyan 14 yılın üzeri takip edilen AÜSS'si ve ED'si olan hastaların bulguları incelendiğinde AÜSS'nin daha önce görülmeye başlandığı ve gece iki defa ve daha fazla sefer işemenin ED görülmesi için ciddi oranda risk faktörü olduğu gösterilmiştir (13). Tüm bu bulgular birleştirildiğinde BPH nedenli AÜSS'nin ED gelişimi için risk faktörü olduğu anlaşılmaktadır.

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri üroloji alanında ilk olarak ED için oral medikal tedavide kullanılmaya başlanan ajanlardır. Günümüzde BPH'ye sekonder AÜSS için de kullanılacakları gösterilmiş ve kılavuzlarda kullanımları önerilmektedir. PDE5'in korporal dokunun yanı sıra alt üriner sistemin tümünde eksprese edilen bir enzim olduğu gösterilmiştir. Bu sayede PDE5 inhibitörleri, AÜSS ve ED'nin ortak patofizyolojik mekanizmalarına etki edebilecek bir ajan olarak her iki problem için de kullanılma imkanı bulmuşlardır. Prostattaki PDE dağılımı incelendiğinde PDE4, PDE5 ve PDE11'in yoğun olarak bulunduğu ve fibromüsküler stromada özellikle PDE4'ün daha çok var olduğu ve PDE5'in de transizyonel zondaki glandüler yapılarda eksprese edildiği gösterilmiştir (14). PDE'lerin prostat dışında alt üriner sistemin diğer bir önemli organı olan mesanedeki dağılımına bakıldığında PDE1-5'in PDE7-9 ve PDE15'in bulunduğu gösterilmiştir (15). PDE5 inhibitörlerinin AÜSS'de etkili olduğunu gösteren deneysel ve klinik çalışmada nasıl etki ettikleri değerlendirildiğinde kan akımında artışla doku oksijenasyonunu artırdıkları, prostat içi enflamasyonu ve alt üriner sistemin düz kas tonusunu azalttıkları gösterilmiştir (16-18). PDE5 inhibitörleri düz kas yapılarında NO seviyesini artırarak işlev görürler. Bu özellikleri



sayesinde prostat gibi adrenerjik sistem etkisi altında kontrakte olmuş organlarda relaksasyon sağlayarak BPH nedenli AÜSS'de etkin olabilmektedirler. Bunun dışında PDE5 inhibitörlerinin prostatik stromal epitelyal hücreler başta olmak üzere bazal epitelyal hücrelerin proliferasyonunu da azalttıkları gösterilmiştir (19). Hücre proliferasyonunun azaltılması artan hücre içi cGMP nedeniyle olmaktadır.

Tadalafil 5 mg BPH'ye sekonder AÜSS tedavisinde onaylanmış tek PDE5 inhibitörüdür. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) 2011 yılında ve Avrupa İlaç Ajansının (EMA) 2017'de BPH nedenli AÜSS'de kullanımını onaylamıştır. Onay alındığından beri tadalafil kullanan hastalarda semptomları azaltma konusunda etkin sonuçlar elde edildiği klinik çalışmalarda bildirilmiştir. PDE5 inhibitörlerinin plaseboyla karşılaştırıldığı çalışmaları derleyen birçok meta-analizde bu ajan grubunun üriner semptomları azaltmada, erektil fonksiyonu düzeltmede ve yaşam kalitesini iyileştirmede daha iyi olduğu görülmektedir (20). Özellikle hasta gruplarında yapılan bir çalışmada 70 yaş ve üzerindeki hastalara 24 hafta boyunca günlük 5 mg tadalafil tedavisi verildiğinde gece ortalama 2,63 olan işemeye kalkma sayısının yaklaşık %25 oranında düzelmeye gösterdiği gösterilmiştir (21). İki bin on sekizde yayınlanan ve 16 çalışmanın verilerini değerlendiren Cochrane meta-analizde PDE5 inhibitörlerinin plaseboya göre IPSS'yi düşürmede ve yaşama kalitesini artırmada belirgin olarak daha başarılı oldukları saptanmıştır (22). Güncel bir meta-analizde IPSS total skorunu düşürmede plaseboya göre 1,97 puanlık bir avantaj sağladıkları gösterilmişse de ( $p < 0,00001$ ) maksimum idrar akım hızını artırmada sağladıkları 0,1 ml/sn'lik farkın anlamlı olmadığı gösterilmiştir ( $p = 0,68$ ) (23). Tadalafil etkinliğini monoterapide kullanılan alfa-blokerlerle karşılaştıran bir eşleşmeli meta-analizde tadalafilin IPSS'te meydana getirdiği iyileşme tedavi başından sonuna ortalama 5,26 puan olarak hesaplanmış ve bu değer alfa-blokerlerden silodosin, tamsulosin ve alfuzosinle eş değer olarak bulunmuştur (24). Tedavide etkin olduğu gösterilen tadalafil monoterapisine hastalar ne kadar süre

devam edebiliyor diye bakıldığında tedaviyi bırakma oranı güncel bir meta-analizde 44 çalışmadan 17 binin üzerinde hastaya ait veriler değerlendirildiğinde sadece %12,16 olduğu saptanmıştır (25). Üstelik tedavinin etkin olmadığından dolayı bırakılma oranı sadece %3,3 olarak gösterilmiştir. Alfa blokerle karşılaştırma yapılacak olursa alfa-bloker kullanan hastaların da tadalafil kullanımına benzer biçimde %36,6-61,5 oranıyla tedaviye sadık kaldıkları görülmektedir (26, 27). Sonuç olarak BPH nedenli AÜSS tedavisinde tadalafil hem etkinlik hem de tedaviye bağlılık açısından tercih edilebilecek bir ajandır.

Tadalafilin alfa-blokerlerle kombine edildiğinde monoterapiye göre daha etkili olduklarını gösteren meta-analizler yayınlanmaya başlamıştır. Güncel bir meta-analizde tadalafil ile tamsulosin kombinasyonu tamsulosin monoterapisine göre IPSS'yi ortalama 2,27 puan daha çok düşürürken maksimum işeme hızını da 0,88 ml/sn daha fazla artırmaktadır (28). Kombinasyon tedavisi başladıktan sonra hastaların monoterapiye geçişleri tedavi başarısını etkileyip etkilemediğini değerlendiren çalışmalar da yapılmıştır. Güncel bir çalışmada tamsulosin 0,4 mg ile tadalafil 5 mg kombinasyonu 12 hafta kullandıktan sonra her iki ajanın monoterapisine geçilip 24 haftanın sonundaki sonuçlar gruplar arasında karşılaştırılmıştır (29). Tadalafil monoterapisi alan hastalarda tamsulosin monoterapisine göre IPSS depolama skorlarının istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha az yükseldiği görülmüş ve beklendiği üzere IIEF-5 skorları da tadalafil grubunda tamsulosine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler sonucunda kombine tedavi başlanan hastalarda 3 aylık dönem sonrasında monoterapiye geçilirse eğer tedavi etkinliğinde herhangi bir değişim olmadığı görülmektedir.

Ortak patofizyolojik yolları paylaştığı gösterilmiş olan BPH nedenli AÜSS ve ED özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde hayat kalitesini bozan sağlık problemleridir. Bu iki patolojinin birlikte görüldüğü erkeklerde ortak nedenlere etkili ajanlarla tedavi hem hastaların tedaviye uyumunu kolaylaştıracak hem de daha az ilaç ihtiyacıyla başarılı

sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır. Gerek deneysel gerekse de klinik çalışmalardan elde edilen bulgular hem BPH nedenli AÜSS'nin hem de ED'nin gelişiminde ortak olarak görülen mekanizmalara etkili PDE5 inhibitörleri etkin bir relaksasyon sağlayan terapötik seçenektir. Tadalafil 5 mg, günümüzde bu iki hastalığa bağlı şikayetlerin ortadan kaldırılmasında etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış ve sağlık otoriteleri tarafından da onaylanmış tek seçenek olarak güncel üroloji pratiğinde kendisine yer bulmuştur.

## Kaynaklar

1. Gravas S, J.N. C, Gacci M, C. G, T.W. H, C. M, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). 2022.
2. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int.* 2019.
3. Zhao H, Kim HH. The Complex Relationship Between Lower Urinary Tract Symptoms and Sexual Health. *Curr Urol Rep.* 2019;20(10):58.
4. De Nunzio C, Roehrborn CG, Andersson KE, McVary KT. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol Focus.* 2017;3(4-5):352-63.
5. Thurmond P, Yang JH, Azadzo KM. LUTS in pelvic ischemia: a new concept in voiding dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(8):F738-f43.
6. Pinggera GM, Mitterberger M, Steiner E, Pallwein L, Frauscher F, Aigner F, et al. Association of lower urinary tract symptoms and chronic ischaemia of the lower urinary tract in elderly women and men: assessment using colour Doppler ultrasonography. *BJU Int.* 2008;102(4):470-4.
7. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int.* 2006;97 Suppl 2:23-8; discussion 44-5.
8. Köhler TS, McVary KT. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Eur Urol.* 2009;55(1):38-48.
9. Bravo-Balado A, Trujillo CG, Caicedo JI, García S, Azuero J, Rondón M, et al. Assessment of Female Sexual Dysfunction and Erectile Dysfunction and Its Association with Lower Urinary Tract Symptoms in Women and Men Over 18 Years Old: Results From the COBaLT Study. *J Sex Med.* 2021;18(6):1065-74.
10. Gomes CM, Averbeck MA, Koyama M, Soler R. Association Among Lower Urinary Tract Symptoms, Erectile Function, and Sexual Satisfaction: Results from the Brazil LUTS Study. *Sex Med.* 2020;8(1):45-56.
11. Song G, Wang M, Chen B, Long G, Li H, Li R, et al. Lower Urinary Tract Symptoms and Sexual Dysfunction in Male: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:653510.

12. Kobayashi K, Kato R, Hisasue S, Yamashita S, Tanaka T, Masumori N, et al. Animal model for the study of the relationship between lower urinary tract symptoms/bladder outlet obstruction and erectile dysfunction. *Int J Urol*. 2011;18(10):710-5.
13. Matsuda Y, Kobayashi K, Fukuta F, Takayanagi A, Hashimoto K, Tanaka T, et al. Which Happens Earlier, Lower Urinary Tract Symptoms or Erectile Dysfunction? *Sex Med*. 2021;9(2):100275.
14. Uckert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol*. 2006;49(4):740-5.
15. Rahnama'i MS, Ückert S, Hohnen R, van Koeveeringe GA. The role of phosphodiesterases in bladder pathophysiology. *Nat Rev Urol*. 2013;10(7):414-24.
16. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. 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(3):506-16.
17. Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M, 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(10):2746-60.
18. Vignozzi L, Gacci M, Cellai I, Morelli A, Maneschi E, Comeglio P, et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. *Prostate*. 2013;73(13):1391-402.
19. Zenzmaier C, Sampson N, Pernkopf D, Plas E, Untergasser G, Berger P. Attenuated proliferation and trans-differentiation of prostatic stromal cells indicate suitability of phosphodiesterase type 5 inhibitors for prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Endocrinology*. 2010;151(8):3975-84.
20. Gacci M, Andersson KE, Chapple C, Maggi M, Mirone V, Oelke M, et al. Latest Evidence on the Use of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*. 2016;70(1):124-33.
21. Kuno T, Tamura K, Fukuhara H, Fukata S, Ashida S, Karashima T, et al. Tadalafil 5 mg Once Daily Improved Each IPSS Subscore, QOL, and Nocturia in Elderly BPH Patients over 70 Years Old in a Real-World Clinical Setting. *Urol Int*. 2022;106(10):1005-11.
22. Pattanaik S, Mavuduru RS, Panda A, Mathew JL, Agarwal MM, Hwang EC, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):Cd010060.
23. Cui J, Cao D, Bai Y, Wang J, Yin S, Wei W, et al. Efficacy and Safety of 12-week Monotherapy With Once Daily 5 mg Tadalafil for Lower Urinary Tract Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia: Evidence-based Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:744012.
24. Yuan JQ, Mao C, Wong SY, Yang ZY, Fu XH, Dai XY, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monodrug Therapies for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(27):e974.

25. Chen Q, Mao Y, Zhou H, Tang S. Discontinuation Rates of Tadalafil Alone and in Combination with  $\alpha$ -Blockers in the Treatment of Male Lower Urinary Tract Symptoms with or without Coexisting Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:9298483.
26. Hakimi Z, Johnson M, Nazir J, Blak B, Odeyemi IA. Drug treatment patterns for the management of men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia who have both storage and voiding symptoms: a study using the health improvement network UK primary care data. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(1):43-50.
27. Koh JS, Cho KJ, Kim HS, Kim JC. Twelve-month medication persistence in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract.* 2014;68(2):197-202.
28. Sun K, Sun F, Yao H, Zhang D, Wu G, Wang T, et al. Efficacy and Safety of Combination Comprising Tamsulosin and PDE5-Is, Relative to Monotherapies, in Treating Lower Urinary Tract Symptoms and Erectile Dysfunction Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Meta-Analysis. *Am J Mens Health.* 2020;14(6):1557988320980180.
29. Sebastianelli A, Spatafora P, Frizzi J, Saleh O, De Nunzio C, Tubaro A, et al. Which Drug to Discontinue 3 Months After Combination Therapy of Tadalafil plus Tamsulosin for Men with Lower Urinary Tract Symptom and Erectile Dysfunction? Results of a Prospective Observational Trial. *Eur Urol Focus.* 2021;7(2):432-9.





# LEX

Tadalafil 5 mg

"Erektil  
Disfonksiyon + BPH"

2 DERT,  
1 ÇÖZÜM



Kısa Ürün Bilgisi için  
Kare Kodu cihazınıza  
okutunuz.

Sağlık Profesyonellerinin Dijital Platformu

[www.NOBELYUM.com](http://www.NOBELYUM.com)