

# Benign Prostat Hiperplazisi ve Aşırı Aktif Mesane Birlikteliğine Güncel Bakış

## Overview of Current Association of Benign Prostatic Hyperplasia and Overactive Bladder: Scientific Letter

Hakan ÖZTÜRK,<sup>a</sup>  
Musa SARAÇOĞLU,<sup>a</sup>  
Tarık ZENGİN,<sup>b</sup>  
Hüseyin Serhat KERMAN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Üroloji Kliniği,  
Şifa Üniversitesi Basmane Hastanesi,  
<sup>b</sup>Üroloji Kliniği,  
Şifa Üniversitesi Gaziemir Hastanesi,  
<sup>c</sup>Üroloji Kliniği,  
Şifa Üniversitesi Karşıyaka Polikliniği,  
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 30.04.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 07.06.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Hakan ÖZTÜRK  
Şifa Üniversitesi Basmane Hastanesi,  
Üroloji Kliniği, İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drhakanozturk@yahoo.com

**ÖZET** Benign prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkilendirilen ve alt üriner sistem semptomları görülen bir grup hastada eşlik eden aşırı aktif mesane (AAM) semptomları, hayat kalitelerinde belirgin bozulma yaratır ve standart tedavi yaklaşımlarını sonuçsuz bırakabilir. Bu hasta grubu da, klasik bilgiler ışığında sadece alfa-blokerler ya da kombine alfa-bloker+5-alfa redüktaz inhibitörleri ile tedavi edilmekte; ancak her ne kadar kombinasyon tedavisinin salt alfa-bloker tedavisine üstün olduğu kanıtlanırsa da, bir grup hasta semptomatik anlamda iyileşmemektedir. Dolayısıyla klasik ya da geleneksel bakış açısının dışına çıkarak odaklanma noktasını prostat üzerinden mesaneye, hatta tüm alt üriner sisteme yönlendirmek ve ilerici bir bakış açısıyla spinal kord ve pelvik pleksus ile ilgili nispeten kapalı sistemlere de dikkati kaydırmak gerekir. Bu çalışmada, BPH ile AAM birlikteliğine bakış güncel literatür eşliğinde değerlendirilmiş, bu birlikteliği oluşturan fizyopatolojik teoriler ve tedavi modaliteleri birlikte değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat hiperplazisi; mesane, aşırı aktif; alt üriner sistem semptomları

**ABSTRACT** There are a group of patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) who have extremely overactive bladder (OAB) symptoms. This group have significant deterioration in the quality of life that fail standard treatment approaches. In light of standart knowledge, this group of patients are treated with alpha-blockers alone or alpha blocker+5 alpha reductase inhibitors combination. Although combination therapy is proved to be superior to only alpha-blocker therapy, a group of patient still can not be improved symptomatically. Therefore, there is need to go beyond the traditional perspective ; redirect the point of focus from prostate through the bladder or even the entire lower urinary tract and also with a progressive point of view relatively closed systems, such as the spinal cord and the pelvic plexus. In this article association of BPH and OAB reviewed with the current literature and pathophysiological theories and treatment modalities that make up this association are evaluated together.

**Key Words:** Prostatic hyperplasia; urinary bladder, overactive; lower urinary tract symptoms

Türkiye Klinikleri J Urology 2013;4(2):82-7

### BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ VE ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI İLE İLİŞKİSİ

Bilinenin aksine, BPH'nin net ve kesin bir tanımı yoktur. "European Association of Urology (EAU)"ya göre başka bir patoloji olmadan International Prostate Syptom Skore (IPSS)'in 7'den fazla, maksimal akım hızı (MAH)'nın 15 mL/sn'nin altında, prostat volümünün de 20 mL'nin üzerinde olması şeklinde tanımlarken (EAU-2004), Coffey, üç tip BPH'yi mikroskobik, makroskobik ve klinik olarak tanımlamıştır.<sup>1,2</sup> BPH'nin sonundaki "H" hiperplazi olduğuna göre, bunun histolojik olarak

da tanımlanması gerektiğini ifade eden otörlerin sayısı hiç de azımsanmayacak kadar fazladır. Biraz tanım karmaşası olsa da, özetle BPH “Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile karşımıza çıkan; histolojik olarak, hem epitelyal hem de stromal elemanları içeren non malign proliferatif bir süreç sonrası prostatın progresif büyümesi ile karakterize, erkeklerde en sık görülen nonkutanöz benign tümördür.”

BPH, mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) ve AÜSS arasındaki korelasyon tartışmalıdır.<sup>3</sup> Bu ilerleyici büyümenin benign prostat büyümesi (BPB) olarak tanımlanması sonucunda MÇT olarak karşımıza çıkması hemen her zaman doğru değildir. Çünkü BPH tanısı alanların yarısında prostat büyümektedir; ya da BPH tanısı alanların neredeyse %25-50’sinde bu hastalığa özgü hiçbir semptom bulunmamaktadır.<sup>4</sup>

Ayrıca, AÜSS’den yola çıkarak elde ettiğimiz objektif verilerde AÜSS ile MÇT arasındaki korelasyonun tartışmalı olduğu görülmektedir. Şöyle ki; AÜSS olan hastaların ancak yarısında ürodinami ve basınç akım çalışması incelemelerinin obstrüktif bulgular içerdiği gözlenmektedir.<sup>5,6</sup> Bu bulgular ışığında ortaya çıkan sonuçlardan birincisi; AÜSS ile detrusör aşırı aktivitesi (DAA) birlikteliğinin %40-70 oranında görülmesi iken ikincisinin BPH tanısı ile cerrahi yapılan hastalarda DAA’nın %30-50 oranında devam ettiğinin anlaşılmasıdır.<sup>7,8</sup>

BPH tanımındaki karmaşa ile birlikte IPSS skorlarının da semptomları tam anlamıyla karşılamaması, bu skorlar ile BPH arasındaki korelasyonu da tartışılır hale getirmiştir. Çünkü literatürdeki EPIC ve epiLUTS çalışmalarından; BPH hastalarının septomlarının hemen hemen yarısının depolama semptomlarından oluştuğu ve aslında beklentimiz olan obstrüktif ve miksiyon sonrası semptomların depolama semptomlarına göre daha az görüldüğü anlaşılmaktadır.<sup>9</sup>

Dolayısıyla, bu çalışmanın başında BPH ile ilişkilendirilen AÜSS olan hastaların toplumda görülme sıklığının hiç de az olmadığını, hatta çoğunluğun bu grup hastalardan oluştuğunu söylemek yanlış olmaz.<sup>9,10</sup>

Bu çalışmalar bilim dünyasında konuyu otörleri ve fikir önderleri açısından da hem Avrupa

ürolojisinde hem de dünya ürolojisinde tartışılır hale getirerek, neredeyse “Salt BPH diye bir hastalık yoktur. Erkeklerde nörojenik olmayan AÜSS vardır.” denilmektedir. O zaman BPH kılavuzları bir anda gündemden düşmüş ve yukarıdaki tanım, kılavuzun adını değiştirecek kadar objektif bilimsel verilerle desteklenmiştir. Bu semptomlar topluluğu BPH ile açıklanamaz hale gelerek kılavuzun adı da, bakış açısı da geçtiğimiz yıl değişmiştir.<sup>11</sup>

Bu zorlayıcı bakış açısı konunun tedavi aygında da kendini göstermiştir. Bilindiği gibi alfa bloker ve 5 alfa redüktaz inhibitörleri organa özgü tedavilerdir. Her ne kadar alfa reseptörlerinin mesane boynunda da olduğu ve alfa-bloker tedavide mesane boynunda gevşeme olduğu bilinse de, bu tedavinin semptomları düzeltmeye katkısı tartışmalıdır. Aynı şekilde 5 alfa redüktaz inhibitörleri de sadece büyümüş prostat dokusunda etkilidir. Oysa ki kullanılan medikal ilaçlar sadece organa özgüdür. Ancak semptomları oluşturan durum ya da durumların bir sistemler kompleksi olduğunu, tedavinin tek odaklı olmasının sistemdeki patolojinin tamamını düzeltmesi de iyimser bir bakış açısı olmaktadır. İronik bir bakış açısıyla patolojinin sadece prostattan kaynaklandığını düşünsek bile, organdaki alfa reseptörlerinin blokajı ile dinamik komponentin tam olarak ortadan kaldırılması da mümkün görünmemektedir. Çünkü organ vasküler, nörolojik, epitelyal ve stromal elemanlardan oluşmaktadır. Lokal mediatörler ve patolojik büyüme sonrası oluşmuş ve form değiştirmiş bir organda sadece alfa bloker hatta organa özgü selektif alfa bloker ile tedavi edilmesi bilimin çitasının altında kalmaktadır. Çünkü lokal mediyatörler, epitelyal ve stromal büyüme faktörleri, organdaki hiperplazi ve hipertrofiyi tetikleyen her patolojik durum; organa özgü semptomların oluşmasından sorumlu gibi görünmektedir.<sup>12,13</sup>

## BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİNE BAĞLI AŞIRI AKTİF MESANE FİZYOPATOLOJİSİ

Bütün bu bilgiler ışığında BPH ile alt üriner sistem neden değişmektedir? Semptomları oluşturan durum nasıl ve neden ortaya çıkmaktadır? Tedavi sadece alfa-bloker ve semptomlara yönelik antiko-linerjikler midir?

İşeme, depolama ve işemeyi erteleyen santral sinir sistemi (SSS) uzak organın ilettiği bilgileri işleyerek mikturasyon ya da ertelemeyi supraspinal düzeyde denetlemektedir.

Organ ile ilgili bilgiler spinal korda ve SSS'ye iki kaynaktan gelmektedir.

1. Detrüör A lifleri,
2. Detrüör C lifleri,

**A lifleri:** Pasif mesane gerilmesi, aktif detrüör kontraksiyonlarından sorumludur.

**C lifleri:** Primer olarak mesane mukozasının kimyasal irritasyonuna ve ısıya karşı duyarlıdır.

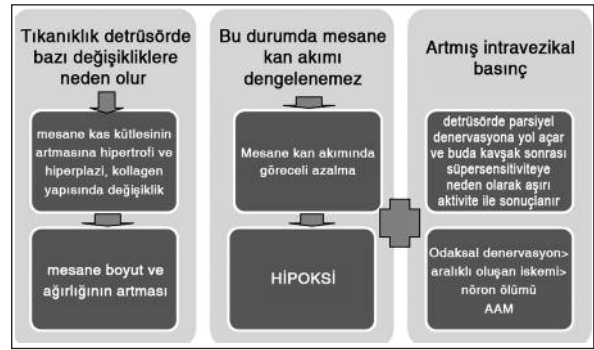
Yani C lifleri normal bir fizyolojik durumda A liflerine göre daha az aktif iken, patolojik durumlarda A liflerine göre bilgi iletiminden primer sorumlu olurlar.

Özetle; mesanede patolojik bir durum olduğunda bilgi iletimi tüm yaşam boyunca patolojik durumu kontrol eden C lifleri ile iletilmektedir. Yani aktive olduğunda SSS'yi hemen her zaman patolojik bilgi taşıdığı bilinen bir ileti sistemi ile bilgilendirmektedir. Daha başında otonomik sistemde öğrenilmiş durum; "sorun var" ile sonuçlanmaktadır. Bu da fizyolojik duyarlılık impulslara karşı aşırı hassasiyet kazanarak afferent aşırı duyarlılık haline dönüşmektedir. Böylece, normalde yüksek mesane volümlerinde görülen işeme impulsları düşük mesane volümlerinde ortaya çıkmaktadır. AAM, mesane gerilmesine patolojik düzeyde hassas veya anormal sayıda afferent sinir ucu varlığında gelişmektedir.

Bu teorik bilgiler ışığında BPH'de AAM nasıl ortaya çıkmaktadır? 'Bu aşırı aktivite BPH'li hastada neden olmaktadır?' sorularının yanıtı ise; Şekil 1'de görülmektedir:

Daha karmaşık yaklaşım da yok değildir. Teori-lerin hepsinin birlikte değerlendirilmesi gerekirse;

Yaşa bağlı detrüör işlev bozukluğu, yaşlanan mesanede ateroskleroz sonucu oluşan kronik iskemi ve hipoksi ile sonuçlanan kronik bir progresif sürecin başlaması, bağ dokusundaki kollajen yapı ve formasyonunda değişiklik irreversibl olarak doku ve hücresel yapıda bozulma, hipoksiden en çok etkilenen nöronların ölümü ve apoptotik



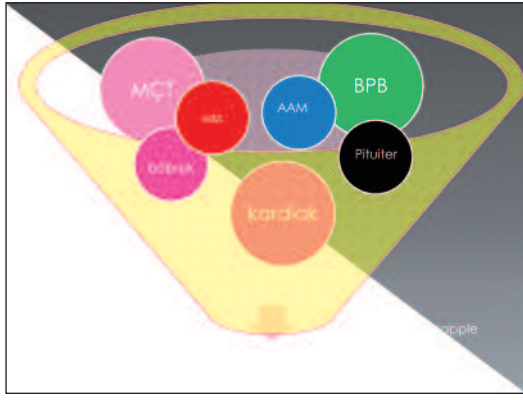
**ŞEKİL 1:** Benign prostat hiperplazisi ve aşırı aktif mesane ilişkisi. (Renkli hali için Bkz. <http://uroloji.turkiyeklinikleri.com/>)

sürecin mesanenin tamir mekanizmasında mesane aleyhine işlemesi, bağ dokudaki yama tarzında denervasyon, zengin sinir ağında kavşaklar arası bağlantıların geri dönüşümsüz olarak kopması ve devamında denervasyon süpersensitivitesinin oluşması, bunun sonucu olarak Connexin 43 gibi bağlantı noktalarının mediyatöründe artış, sonucunda interstisyel hücrelerde "pace maker" rolü, kontraktıl yanıtın artması, epitelyal geçirgenliğin artması, beraberinde ortamda artan asetilkolin salgısı ve ATP; afferent aktivitenin artması sonucunda oluşan aşırı aktivite sürecin ve oluşumun oldukça karmaşık komponentleri olduğunu göstermektedir.<sup>14-17</sup>

Mesanede aşırı aktiviteye yol açan bu patolojik durum aydınlatılmayı beklerken, AAM sendromu aslında AÜSS'nin bir alt kümesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Şekil 2'de görülen "Chapple" diyagramından da anlaşılacağı üzere, sistemik ve multidisipliner düşünmek olayın temelini kavrama konusunda klinisyene yardımcı olmaktadır.<sup>18</sup>

Görüldüğü gibi AAM, AÜSS'nin bir alt kümesidir. "AAM'den ne anlaşılmalıdır?" sorusunun yanıtını ICS, 2002 yılında Abrams'ın yaptığı tanım ile vermiştir.<sup>19</sup>

Artmış gece veya gündüz işeme sıklığı ve/veya sıkışma ve/veya sıkışma tipi idrar kaçırma ile seyreden ve bu semptomları açıklayabilecek lokal patolojik veya metabolik neden bulunmayan semptomatolojik bir tanımdır. AAM bir semptomlar kompleksidir ve olmazsa olmaz semptomu ani sıkışma hissidir.



**ŞEKİL 2:** Alt üriner sistem semptomlarına multidisipliner yaklaşım.  
(Renkli hali için Bkz. <http://uroloji.turkiyeklinikleri.com/>)

Kısaca ICS'ye göre AAM "geciktirilmesi zor, ani ve zorlayıcı idrar yapma arzusu" olarak tanımlanmıştır.<sup>20</sup>

Belki de en önemlisi, tanının ekartasyon kriterlerine göre konulması gerekliliğidir.

İnfravezikal obstrüksiyon, mesane ya da üreter alt uç taşı, üriner enfeksiyon, DSD, mesane tümörü, CIS, nörojen mesane, poliüriye neden olan ilaçlar, pelvik kitle, poliüri ile sonuçlanan hormonal bozukluk varsa tanı AAM değildir. Bu durumda da bu diyagramın önemi bir kat daha artmaktadır.

## ULUSLARARASI PROSTAT SEMPTOM SKORU VE ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI

Literatür adına BPH'de dese, AÜSS olan erkeklerde semptomları standardize etmek amacıyla IPSS skorları geliştirilmiştir. IPSS skorlarına yaşam kalitesi eklenerek daha doğru rakamsal analizlere ulaşmak bilim dünyasının hedefidir. Ancak "Uluslararası Prostat Semptom Skoru" olarak kullanılan bu form tanımın dahi değiştiği bu hasta grubunda modifikasyon gerekliliği sınırlarını çoktan zorlamaya başlamıştır. Şöyle ki; bu form ilk bakışta obstrüktif ve depolama semptomlarına yönelik sorulardan oluşuyor gibi görünse de, hastaların özellikle yaşam kalitesini bozan urge inkontinans varlığını konumlandırarak form içinde bir skorlama alanı yoktur. Form bu durumu hastalara sormamaktadır.<sup>21</sup>

Dolayısıyla AAM değerlendirme formlarının da hastalara doldurulması ve buradan çıkan semptomların rakamsal analizlerinin IPSS skorlarına ek-

lenmesi gerekmektedir. Ayrıca, işeme günlüğü de bu grup hastalarda oldukça yararlı bilgiler vermektedir. Elbette işeme günlüğünün her hastaya doldurulması ve yorumlanması pratikte zor gibi görünse de, hastayı invaziv yöntemler olan ürodinami ve basınç akım çalışmalarından korumaktadır. Zaman ve maliyet açısından prevalansı yüksek bu hastalıkta yararlı bilgilere ulaşmak açısından oldukça değerlidir. AAM sorgulama ile ilgili semptom skoru formu şu soruyu da aklımıza getirebilir. Bu form ülkemiz için uygun mudur? Bunun yanıtını validasyon analizleri ile vermek mümkündür. Kısacası AAM formu ile yapılan validasyon analizi formun ülkemiz için uygun olduğu gerçeğini bizlere hatırlatmaktadır.<sup>22</sup>

## TEDAVİ KARMAŞASI

Hastalığın tedavi ayağı henüz fizyopatoloji ayağı kadar karmaşık değildir. 1975 yılında Caine ve ark. tarafından alfa reseptör uyarının prostatta kasılma yaptığının bulunmasından sonra prostat ve mesane boynundaki alfa reseptör blokajı; günümüzde BPH tedavisinin temelini oluşturmaktadır.<sup>22</sup>

Alfa reseptörlerin subgruplarının keşfi, bu reseptör çeşitliliği içerisinde bazılarının özellikle prostatta yoğun olarak bulunması, bunların blokajının ciddi semptomatolojik düzelmeye sağlayacağı yanığı, bakışın uzun yıllar bu moleküllerde kalmasını sağlamıştır. Bu durumu yine alfa subgrubunda olup aslında prostatta ve mesane boynunda o kadar da çok görülmeyen bazı alfa 1d reseptör blokajı yapan moleküllerin sanılandan daha çok semptomatolojik düzeltme yapması, bu ajanlardan olan naftopidilin depolama semptomlarını spinal kord üzerinde bulunan alfa 1d reseptör blokajı yapması sonucunda düzelttiğinin anlaşılması bakışın sadece prostat değil, mesanenin de ötesine geçerek spinal kord da içeren bir noktaya kaymasını sağlamıştır.<sup>23,24</sup>

Bir nevi, aranan antitezin aynı tezin içinde olduğu gerçeğini bizlere göstermiştir. Belki de tam olarak işlevi bilinmeyen bu reseptörlerin fonksiyonlarını düzenleyen fizyolojik durumun sağlanması bile semptomlar açısından belirgin düzelmeye sağlayacaktır. Diğer yandan, alfa reseptörlerinin

subgrupları olarak alfa 1a, 1b, 1d'nin dışında Alfa 1L reseptörünün de sistemin bir parçası olabileceğini düşündürmektedir. Yani ideal alfa bloker için daha çok yol almak bilim dünyasında bir gerçek gibi durmaktadır. Aslında ideal alfa bloker sorunu çözer mi? Var olduğunu bildiğimizde bile prostata diğer bilinmeyen bileşenleri de hastalığın tedavisinde çözülmesi gereken bir sorundur. Lokal mediyatörler ile ilgili bilinmeyenler konuyu daha da karmaşık hale getirmektedir.

Antikolinerjikler içinse durum daha karamsardır. Çünkü 1965'te keşfinden sonra hemen hemen hiç yol alınamamıştır.<sup>25</sup>

Endüstriyel pazarın buraya kayması, bilimsel araştırmaların bu moleküller üzerine yoğunlaşması sonuçsuz ve başarısız birçok molekülün bulunmasına neden olmuştur. Hatta "İdeal antimuskarinik yoktur", çünkü muskarinik reseptörler vücutta tüm yaşamsal fonksiyonları kontrol etmektedir. Muskarinik reseptör blokajının bu ilaçlarla olması yan etkilerin sistemik olması ile sonuçlanmaktadır. Belki de şu soru sorulmalıdır: Alfa reseptörlerinin subgrupları muskarinikler için de geçerli midir? Yani sadece mesanede bulunan organa spesifik bir reseptör belki de yoktur. İdeal antimuskarinik yerine ideal ilaç sorulmalıdır. Bilimin amacı, depolama fazında aktif, boşaltım fazında inaktif bir molekül bulmaktır. Antikolinerjikler kısmen bunu mesanede yapsa da, yani dolmuş fazında hiçbir parasempatik uyarı yokken, ortam da aktif iken, boşaltım sırasında asetilkolin ile yarışsa da reseptöre bağlanamamaktadır. Ancak temel sorun, sistemik muskarinik blokajdır.

Tedavi kısmi antimuskarinikler için tıkanmış gibi görünmektedir. Şöyle ki, mesanenin kasılma ve gevşeme fonksiyonlarının düzenlenmesi mekanik bir bakış açısıyla gaz ve fren arasındaki ilişki gibi değişir.

Mesanede kasılmayı:

1- Muskarinik;

- Presinaptik yerleşimli M1, M3 reseptörleri,
- Detrüörde yer alan M2, M3 reseptörleri,

2- Pürinerjik;

- Detrüörde yer alan P2X1 reseptörleri,
- Duyusal afferent sinirlerde yer alan P2X3 reseptörleri,

3- Detrüörde yer alan reseptörler;

■ Histamin, serotonin, lökotrien, nörokinin ve anjiyotensin sayesinde olur. Kasılmanın tek koldan inhibisyonu görüldüğü gibi sorunu çözmekten uzaktır.

■ O halde gevşeme komponentinin de bilinişi ve fizyopatolojik düşünce içerisinde yer alması güncel bilimsel bir gerçektir.

Mesane gevşemesi;

1- Muskarinik;

- Presinaptik yerleşimli M2, M4 reseptörleri,
- Ürotelyumdaki M2, M3 reseptörleri.

2- Kolinerjik;

■ Kolinerjik sinirlerde yer alan alfa-2 reseptörleri.

3- Adrenerjik;

■ Detrüörde yer alan beta-2 ve beta-3 reseptörleri.

4- Diğer;

■ Duyusal afferent sinirlerde yer alan NO ile olmaktadır.<sup>26-31</sup>

Dolayısıyla gevşeme modelinden yola çıkarak beta-3 agonistler, interstisyumda Nitroz oksit PD5 inhibitörleri konsantrasyonunun arttırılması tedavide yeni ufuklar vaat etmiştir.<sup>26,27,32</sup>

## SONUÇ

BPH ile ilişkilendirilen AÜSS olan hastaların fizyopatoloji, tanı ve tedavisinde ileri bilimsel araştırmalara gereksinim vardır. Fizyopatoloji aydınlatılırken daha çok deneysel çalışmaya ihtiyaç varken, tanı aşamasında klinisyen semptomları oluşturan bu kompleks duruma multidisipliner bir gözle bakarak odak noktasını genişletmelidir. Odak noktasına prostat dışından özellikle mesane, pelvik plusus ve spinal kordu da koymalıdır. Tedavi stratejisini geliştirirken patolojiye sistemik olarak bakmak gerekmektedir.

Bilim dünyasının bu konuda hızlı yol aldığı düşünüldüğünde, yeni moleküller yaşamımıza girecek ve hastaların beklentileri karşılanacaktır.

## KAYNAKLAR

- Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991;338(8765):469-71.
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132(3):474-9.
- Andersson KE. Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. *Urology* 2003;62(5 Suppl 2):3-10.
- Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology* 1999;53(3 Suppl 3a):1-6.
- 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(9):1283-6.
- 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(6):966-71.
- 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(3):910-3.
- 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(6):817-20.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn 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(6):1306-14.
- Coyne K, Sexton C, Kopp Z, Irwin D, Milsom I, Aiyer L, et al. The prevalence, bother, and overlap of LUTS in the US, UK, and Sweden: EpiLUTS. *Eur Urol* 2008;7(3):238.
- Oelke M, Bachmann A, Descalcedo M, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. Guidelines on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *EAU Guidelines* 2012. p.1-74.
- Lepor H, Tang R, Shapiro E. The alpha-adrenoceptor subtype mediating the tension of human prostatic smooth muscle. *Prostate* 1993;22(4):301-7.
- Kobayashi S, Tang R, Wang B, Oppenorth T, Langenstroer P, Shapiro E, et al. Binding and functional properties of endothelin receptor subtypes in the human prostate. *Mol Pharmacol* 1994;45(2):306-11.
- Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993;150(5 Pt 2):1668-80.
- Madersbacher S, Klingler HC, Schatzl G, Stulnig T, Schmidbauer CP, Marberger M. Age related urodynamic changes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996;156(5):1662-7.
- Bosch JL, Kranse R, van Mastrigt R, Schröder FH. Dependence of male voiding efficiency on age, bladder contractility and urethral resistance: development of a voiding efficiency nomogram. *J Urol* 1995;154(1):190-4.
- Griffiths DJ, McCracken PN, Harrison GM, Gormley EA. Cerebral etiology of geriatric urge incontinence. *Age Ageing* 1994;23(3):246-50.
- Chapple C. Antimuscarinics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2010;20(1):43-8.
- Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ* 1994;308(6934):929-30.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol Urodyn* 2002;21(2):167-78.
- Emberton M, Fitzpatrick JM, Rees J. Risk stratification for benign prostatic hyperplasia (BPH) treatment. *BJU Int* 2011;107(6):876-80.
- Caine M, Raz S, Ziegler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975;47(2):193-202.
- Garimella PS, Fink HA, Macdonald R, Wilt TJ. Naftopidil for the treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007360.
- Ukimora O, Kanazawa M, Fujihara A, Kamoi K, Okihara K, Miki T, et al; Kyoto Prefectural University of Medicine Benign Prostatic Hypertrophy Research Group. Naftopidil versus tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia with special reference to the storage symptom: a prospective randomized controlled study. *Int J Urol* 2008;15(12):1049-54.
- Majevski RF, Campbell KN, Dykstra S, Covington R, Simms JC. Anticholinergic agents. Esters of 4-dialkyl-amino-2-butynols. *J Med Chem* 1965;8(5):719-20.
- Canda AE, Cross RL, Chapple CR. Pharmacology of the lower urinary tract and management of overactive bladder. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2006;7(2):146-57.
- Andersson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev* 1993;45(3):253-308.
- Restorick JM, Mundy AR. The density of cholinergic and alpha and beta adrenergic receptors in the normal and hyperreflexic human detrusor. *Br J Urol* 1989;63(1):32-5.
- Yoshida M, Masunaga K, Nagata T, Yono M, Homma Y. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: pathophysiology and pharmacotherapy of overactive bladder. *J Pharmacol Sci* 2010;112(2):128-34.
- Morita T, Iizuka H, Iwata T, Kondo S. Function and distribution of beta3- adrenoceptors in rat, rabbit and human urinary bladder and external urethral sphincter. *J Smooth Muscle Res* 2000;36(1):21-32.
- Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev* 2004;56(4):581-631.
- Hofmann F, Ammendola A, Schlossmann J. Rising behind NO: cGMP-dependent protein kinases. *J Cell Sci* 2000;113( Pt 10):1671-6.