

Tek doz tadalafil 20 mg verildikten üç saat sonra idrar akım hızını arttırmaktadır

Single dose tadalafil 20 mg increases urine flow rates 3 hours administration

Zülfü Sertkaya¹, Emre Tokuç², Kemal Ertaş¹

ÖZ

AMAÇ: Hastalarda klinik ve yaşam kalitesindeki iyileşmelere rağmen, PDE5 inhibitörlerinin idrar akış hızı ve postmiksiyonel rezidüel idrar hacmi (PVR) üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Bu çalışmada, bir PDE5 inhibitörü olan tadalafilin üroflovetrik parametreler ve PVR üzerindeki akut etkilerini değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM: Eretil disfonksiyonu olan 127 erkeğe demografik bilgilerini de içeren anketler dolduruldu ve PVR için üroflovetri ve ultrasonografi yapıldı. Hastalar daha sonra 20 mg tadalafil aldı. Üç saat sonra üroflovetri ve ultrasonografi tekrarlandı. Tadalafil öncesi ve tadalafil sonrası üroflovetrik parametreler ve PVR değerlendirildi ve karşılaştırıldı. P değeri 0,05'ten küçük olduğunda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: 127 erkeğin yaş ortalaması 49,7±12,3 idi. Tadalafil öncesi ortalama maksimum akış hızı değeri 16,8±5,0 ve tadalafil sonrası ortalama maksimum akış hızı değeri 18,1±5,1 idi (p<0,001). Tadalafil öncesi ve sonrası ortalama akış değerleri sırasıyla 9,4±3,5 ve 9,9±3,6 idi (p=0,007). Tadalafil öncesi ve sonrası ortalama PVR sırasıyla 30,2±21,2 ve 29,4±20,8 idi. Tadalafil öncesi ve sonrası maksimum akış hızları ve ortalama akış hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

SONUÇ: Sonuçlara göre, tadalafilin üroflovetrik parametreler üzerinde akut etkilerinin olduğu, ancak PVR üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Alt üriner sistem semptomu, tadalafil, üroflovetri

ABSTRACT

OBJECTIVE: Despite clinical and quality of life improvements in patients, the effect of PDE5 inhibitors on urine flow rate and post-void urine volume is still controversial. In this study, we evaluated the acute effects of tadalafil, a PDE5 inhibitor, on uroflowmetric parameters and postvoid residual urine volume (PVR).

MATERIAL and METHODS: 127 men who were suffering from erectile dysfunction filled out questionnaires providing demographic information and underwent uroflowmetry and ultrasonography for residual urine volume. The patients then received 20 mg of tadalafil. Three hours later, the uroflowmetry and ultrasonography were repeated. The pre-tadalafil and post-tadalafil uroflowmetric parameters and PVR were evaluated and compared. Differences were considered statistically significant when the p value was less than 0.05.

RESULTS: The mean age of the 127 men was 49.7±12.3. The mean pre-tadalafil maximal flow rate value was 16.8±5.0, and the mean post-tadalafil maximal flow rate values was 18.1±5.1 (p<0.001). The pre-and post-tadalafil average flow rate values were 9.4±3.5 and 9.9±3.6 (p=0.007), respectively. The mean PVR pre-and post-tadalafil were 30.2±21.2 and 29.4±20.8, respectively. There were statistically significant differences between pre-and post-tadalafil maximal flow rates and average flow rates.

CONCLUSION: According to the results, tadalafil has acute effects on uroflowmetric parameters, but it has no effects on PVR.

Keywords: Lower urinary tract symptom, tadalafil, uroflowmetry

GİRİŞ

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) yaşlanan erkeklerde yaygın olarak görülür ve ayrıca yaşam kalitesini (YK) etkiler. AÜSS ciddiyetinin ve YK'nin değerlendirilmesi için üroflovetri, ultrasonografi ve anketler dahil birçok araç klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır.^[1]

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri, özellikle tadalafil, birçok çalışmada erektil disfonksiyon (ED) olan veya olmayan AÜSS'nı tedavi etmek için kullanılmıştır.^[2,3] Tadalafil ile tedavi, alfa blokerlerin olumsuz etkilerinden etkilenen hastalar için uygun bir alternatif olabilir. Tadalafil ayrıca bir monoterapi olarak veya 5 alfa redüktaz inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanılabilir.^[4]

AÜSS için günde bir kez 5 mg tadalafil ile tedavi, tedavinin başlamasından bir hafta kadar kısa bir sürede toplam Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) değerlerinde klinik olarak anlamlı azalmaya neden olmuştur ve 4 hafta sonra istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir.^[3] Klinik çalışmalarda, tadalafil BPH ile indüklenen AÜSS'inde etki göstermiştir, ancak çalışmaların sadece birkaçında üroflovetrik parametrelerde anlamlı bir iyileşme olmuştur.^[5-7]

¹Memorial Dicle Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır
²Sultanbeyli Devlet Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Uzm. Dr. Zülfü Sertkaya
Fırat Mah, Urfa Yolu 3. Km, Memorial Dicle Hastanesi, Kayapınar, Diyarbakır, Türkiye
Tel: +90 533 257 20 50
E-mail: zulfusertkaya@gmail.com

Geliş/ Received: 03.02.2020

Kabul/ Accepted: 20.03.2020

Tadalafilin mekanizmalarını ve farmakolojik ve klinik etkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Sildenafilin akut etkileri üzerine de birçok çalışma yapılmıştır; ancak bugüne kadar tadalafilin bu çalışmada incelemeyi amaçladığımız üroflovetrik parametreler ve boşluk sonrası rezidüel idrar hacmi üzerindeki akut etkileri üzerine bir çalışma yapılmamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2014 ve Ocak 2017 tarihleri arasında erektil disfonksiyonu olan ve kliniğimize başvuran 127 erkek çalışmaya dahil edildi. Hastanın alfa bloker kullanımı veya PDE5 inhibitörü tedavisi öyküsü varsa çalışma dışı bırakıldı. Diğer dışlama kriterleri, tadalafil için kontrendikasyon veya alerji, üretra darlığı veya tıbbi olarak tedavi edilen AÜSS, prostatik veya üretral cerrahi, mesane taşı veya prostat kanseri tanısı idi. Hastalardan yerel hasta etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş onam formları alındı.

ED hastası olan ve kliniğimize başvuran hastalar tadalafil tedavisinden önce ayrıntılı anamnez, prostat spesifik antijen (PSA), üroflovetrik, ultrasonografi, IPSS ve Uluslararası Eretil Fonksiyon-5 (IIEF-5) anketleri ile değerlendirildi. Ertesi gün hastalar geri çağırıldı ve hastalar tadalafil almadan önce üroflovetrik ve PVR ölçümleri tekrarlandı. Bundan sonra, hastalar 20 mg tadalafil aldı ve su içmeye teşvik edildi. Üç saat sonra tekrar üroflovetrik ve PVR ölçümleri alındı. Maksimum akış hızı (Q_{max}), ortalama akış hızı (Q_{ave}), işeme hacmi (MV), boşluk sonrası rezidüel idrar hacmi (PVR) ve prostat hacmi (PV) ortalamaları ve tadalafil öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldı.

Hastalar IIEF-5 ve IPSS skorlarına göre sınıflandırıldı. IIEF-5 skoru >21 normal, 16–21 hafif, 11–15 orta ve <11 şiddetli ED olarak sınıflandırıldı. IPSS skoru ≤7 hafif, 8–19 orta ve ≥20 şiddetli AÜSS olarak sınıflandırıldı.

127 erkek bu çalışmanın bir parçası olmayı kabul etmiş ve çalışma analizine dâhil edilmiştir. İstatistiksel analiz için ANOVA, Pearson korelasyon analizi ve eşleştirilmiş/bağımsız örneklem t testi kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olduğunda farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

127 hastanın yaş ortalaması 49,7±12,3 idi. PSA değerinin ortalaması 1,52±1,4 ng/mL ve PV değeri 41,3±16,7 cm³ idi. Yaş, PSA değeri, PV ve üroflovetrik parametrelerdeki değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (p>0,05).

IIEF skorlarının ortalaması 14,1±6,2 olarak hesaplandı; 50 hastada (%39,4) hafif, 45 hastada (%35,4) orta, 32 hastada (%25,2) şiddetli ED vardı. IIEF skorları ile üroflovetrik

parametrelerdeki değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p>0,05). Ayrıca IPSS skorları şu şekilde idi: 67 erkek (%52,8) <8, 47 erkek (%37,9) 8–19 ve 13 erkek (%10,3) ≥20 puan aldı. IPSS skorları ile üroflovetrik parametrelerdeki değişiklikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p>0,05) (Tablo 1).

Tadalafil öncesi Q_{max} değerlerinin ortalaması 16,8±5,0 ve tadalafil sonrası Q_{max} değerlerinin ortalaması 18,1±5,1 idi. Tadalafil öncesi ve sonrası Q_{ave} değerleri sırasıyla 9,4±3,5 ve 9,9±3,6 idi. İşeme sonrası rezidüel idrar hacminin tadalafil öncesi ve sonrası ortalamaları sırasıyla 30,2±21,2 ve 29,4±20,8 idi. Tadalafil öncesi ile tadalafil sonrası Q_{max} ve Q_{ave} değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar vardı; diğer taraftan, tadalafil öncesi ile tadalafil sonrası PVR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Baş ağrısı (14 hasta; %11; 2 orta, 12 hafif), sırt ağrısı (8 hasta; %6,3; tümü hafif), kızarma (10 hasta; %7,8; 1 orta, 9 hafif) ve çarpıntı (2 hasta; %1,5; hepsi hafif) tadalafilin ana yan etkileri olarak gözlemlendi. Yan etkiler nedeniyle çalışmayı bırakan hasta olmadı.

Tablo 1. Yüz yirmi yedi hastanın özellikleri

Yaş, y	49,7±12,3
PSA, ng/mL	1,52±1,4
PV, cm ³	41,3±16,7
IPSS, Sayı. (%)	
≤7	67 erkek (52,8)
8–19	47 erkek (37,9)
≥20	13 erkek (10,3)
IIEF, Sayı. (%)	
Hafif	50 erkek (52,8)
Orta	45 erkek (37,9)
Ağır	32 erkek (25,2)

IIEF, uluslararası erektil fonksiyon indeksi; IPSS, uluslararası prostat semptom skoru; PSA, prostat-spesifik antijen; PV, prostat volümü.

Tablo 2. Bazal ve tadalafil uygulaması sonrası üroflovetrik ölçüm değerleri

n/127	Tadalafil öncesi	Tadalafil sonrası	P değeri
Q _{max} , mL/s	16,8±5,0	18,1±5,1	<0.001
Q _{ave} , mL/s	9,4±3,5	9,9±3,6	0.007
MV, mL	307,4±84,1	296±81,7	0.884
PVR, mL	20,2±21,2	21,7±20,4	0.922

MV, miksiyon volümü; PVR, postvoid rezidü idrar miktarı; Q_{ave}, ortalama akış hızı; Q_{max}, maksimal akış hızı.

TARTIŞMA

AÜSS ve ED arasındaki ilişki, benzer yaş aralıklarında artan sıklıkları ve yaşlanan erkek popülasyonundaki yaşam

kalitesi üzerindeki etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir. Bu ilişki, bu koşulların aynı patofizyolojik yola sahip olabileceği fikrine yol açmıştır.^[1] McFarlane ve ark.^[2] artan yaş ve AÜSS şikayetleri ile cinsel tatmin azaldığını göstermiştir. Blanker ve ark.'in çalışması ED ve AÜSS arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.^[3]

Şu anda, PDE5 inhibitörleri ED tedavisinin ilk adımıdır. ED hastalarının tedavisinde klinik olarak sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil, avanafil ve mirodenafil gibi çeşitli PDE5 inhibitörleri kullanılmıştır.^[4]

PDE5 inhibitörlerinin AÜSS/BPH'de nasıl bir terapötik etkinlik sergileyebileceği veya prostat dokusunu nasıl etkilediği literatürde araştırma konusudur. Birçok çalışmada, prostat dokusunun nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz, PDE1, PDE2, PDE4, PDE5, PDE7, PDE9 ve PDE10 içerdiği gösterilmiştir. Ek olarak, PDE5 inhibitörlerinin prostat dokusunda gevşemeyi arttırdığı gösterilmiştir. Prostat düz kasında gevşeme, PDE5 inhibitörleri ile dokudaki cAMP ve cGMP düzeylerinin artırılması ile elde edilir.^[5-7] PDE5 inhibitörleri, idrar çıkış direncini azaltarak prostat, mesane ve üretral dokularda gevşemeye neden olabilir ve böylece idrar akışını kolaylaştırabilir.^[8] Bu çalışmalar sonucunda PDE5 inhibitörlerinin prostat hastalıklarında ve klinik AÜSS'de kullanılabileceği fikri ortaya çıkmış ve birçok klinik çalışmanın temelini oluşturmuştur.

McVary ve ark.'nın^[9] AÜSS'ü olan 369 ED hastasında randomize çift kör olarak yürüttüğü çalışmada, hastalar biri sildenafil, diğeri plasebo olmak üzere rastgele iki gruba ayrılmıştır. Sildenafil ve plasebo grupları arasında Qmax ve Qave arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, IPSS skorlarında anlamlı bir iyileşme olmuştur.

Vardenafil ile yapılan bir başka çalışmada, Stief ve ark.^[10] vardenafil grubundaki hastalarda Qmax ve PVR değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı, IPSS skorlarında düzelme olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde, birçok çalışma üroflovetrik parametrelerde ve PVR'de anlamlı bir iyileşme göstermezken IPSS skorlarında ve YK skorlarında düzelme olduğu gösterilmiştir.^[11] Bu çalışmaların ortak noktası, uzun vadeli sonuçların incelenmesidir.

Tadalafilin etkisi 30 dakika sonra başlar ve ikinci üç saatlik periyot boyunca maksimum aktiviteye ulaşır. Otuz altı saate kadar aktif olduğu gösterilmiştir.^[12] Tadalafil'in düşük yan etki profili, gıdalardan etkilenmemesi, yüksek tolere edilebilirliği ve günlük kullanım için uygun dozu nedeniyle, AÜSS/BPH ile ilgili birçok klinik çalışma tadalafil lehine değişmiştir.

1058 hastada AÜSS/BPH'de tadalafilin etkili ve güvenilir doz profilini inceleyen bir çalışmada, hastalar tadalafil dozuna göre rastgele 5 gruba ayrılmıştır ve hastalara günlük

plasebo, 2,5, 5, 10 veya 20 mg tadalafil verilmiştir. 12 hafta sonra yapılan değerlendirmede IPSS obstrüktif alt skorları, Benign Prostat Hiperplazisi Etki İndeksi (BII) ve IIEF skorları anlamlı olarak iyileşmiştir.^[13]

2012 yılında yayınlanan bir başka randomize, plasebo kontrollü, çift-kör çalışmada, günde 5 mg tadalafil alan hastalar, 12 hafta sonra IPSS, BII ve Cinsel Karşılaşma Profil Soru 3 (SEP Q3) skorlarında anlamlı iyileşme göstermiştir. Aynı çalışmada günde 2,5 mg tadalafil ile bu etkinin sağlanamadığı sonucuna varılmıştır.^[14]

İran'dan yapılan bir çalışmada günlük tadalafil, tamsulosin ve kombinasyon terapileri karşılaştırılmıştır. Üç aylık değerlendirmede, tadalafil grubunda IPSS işeme, depolama ve YK alt ölçeklerinde IIEF skorlarında anlamlı bir iyileşme olmuştur; Qmax'ta bir azalma ve PVR değerinde bir azalma olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.^[15] Ancak, daha büyük hasta sayısı ile istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilebileceği sonucuna varılmıştır.

AÜSS/BPH'nin tadalafil ile tedavisi ile ilgili birçok çalışmada, YK ve IPSS skorları önemli ölçüde gelişme göstermiş olsa bile, Qmax'ta hafif bir iyileşme gözlenmiştir veya hiç gözlenmemiştir. Bu bilgilerle güncellenen kılavuzlarda Qmax ve AÜSS/BPH arasında zayıf bir korelasyon olduğu bildirilmiştir.^[16,17]

PDE5 inhibitörlerinin akut etkinliği üzerine birkaç çalışma vardır. Bu çalışmalar sildenafilin üroflovetrik parametreler ve PVR üzerindeki akut etkilerini değerlendirmiştir. Güven ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ED ve AÜSS birlikte olan ve sildenafil alan hastalarda ikinci saat üroflovetrik Qmax (15,6±6,8 ila 19,3±7,2, p<0,001) ve Qave (7,3±3,0 ila 9,1±3,0, p<0,001) değerlerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir.^[18] Başka bir çalışmada ED hastalarında sildenafilden sonraki ikinci saatte üroflovetrik değerlerine bakıldığında, AÜSS'ü olsun ya da olmasın olumlu katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Qmax (17,1±5,1 ila 18,2±5,1, p<0,001), Qave (9,5±3,5 ila 9,9±3,5, p=0,004) ve PVR (31,2±20,1 ila 27,7±18,4, p<0,001)).^[19]

Çalışmamızda tadalafil akut dönemde üroflovetrik parametrelere ve PVR'ye olumlu katkıda bulunmuştur. Tadalafilin etkinliği ikinci üç saatlik periyotta en yüksek olduğu için bu çalışmanın değerlendirmeleri üçüncü saatte yapılmıştır. Tadalafil, prostatik ve üretral gevşemeyi sağlayarak idrar atılım oranına katkıda bulunmuş ve sonuç olarak PVR'de bir azalmaya neden olmuş olabilir.

Tadalafilin akut etkisi düşünüldüğünde, erken ve hızlı tedavi olarak retansiyon ile başvuran AÜSS hastalarına bir tedavi seçeneği olarak sunulabilir. Bununla birlikte, retansiyon durumunda tadalafilin etkili bir tedavi olarak kullanılıp kullanılmayacağını incelemek zordur. Araştırmacılar retansiyonu olan hastaları tadalafil vererek ve idrar yapip

yapamayacaklarını görebek araştırırlarsa etik sorunlar kaçınılmaz olarak ortaya çıkacaktır.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları vardır. Bu alışma tek merkezlidir, nispeten az sayıda hastayı incelemiştir, plasebo kontrol grubu yoktur ve idrar akışını değerlendirmek için altın standart olan bir basınç akım çalışması kullanmamıştır.

Bu çalışmada üroflovetrik ölçüm tadalafilden önce iki kez ve tadalafilden sonra bir kez yapılmıştır. Hata payını azaltmak için, ilaç verilmeden önce üroflovetrinin aynı kişi tarafından iki kez ortalaması alınmıştır. Çoklu serbest akış ölçümlerinin üroflovetrenin doğruluğunu arttırdığı gösterilmiştir.^[20]

Sonuç olarak, tadalafilin Q_{max} ve Q_{ave} gibi üroflovetrik parametreler üzerinde akut etkileri olduğu, ancak boşluk sonrası rezidüel idrar hacminde etkili olmadığını düşünmekteyiz. Tadalafil'in akut etkisinin pato-fizyolojisini veya mekanizmasını veya bu etkinin ne kadar sürdüğünü bilmemekteyiz, ancak bu akut etkiyi göstermek için yapılacak in vivo ve in vitro çalışmalar bizim için daha fazla bilgi sağlayacaktır.

Etik Kurul Onayı

Çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki deklarasyonuna ve daha sonraki değişikliklerine veya karşılaştırılabilir etik standartlara uygundur.

Aydınlatılmış Onam

Aydınlatılmış hasta onamı bu çalışmaya katılan tüm hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

ıkar atışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

KAYNAKLAR

1. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol* 2005;47:838–45. [CrossRef]
2. Macfarlane GJ, Botto H, Sagnier PP, Teillac P, Richard F, Boyle P. The relationship between sexual life and urinary condition in the French community. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1171–6. [CrossRef]
3. Blanker MH, Bohnen AM, Groeneveld FPM, Bernsen RM, Prins A, Thomas S, Bosch JLHR. Correlates for erectile and ejaculatory dysfunction in older Dutch men: A community-based study. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:436–42. [CrossRef]

4. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010;7:524–40. [CrossRef]
5. Uckert S, Küthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001;166:2484–90. [CrossRef]
6. 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. [CrossRef]
7. Hieble JP, Ruffolo RR Jr. The use of alpha-adrenoceptor antagonists in the pharmacological management of benign prostatic hypertrophy: an overview. *Pharmacol Res* 1996;33:145–60. [CrossRef]
8. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Hütter J, Sandner P. Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2006;98:1259–63. [CrossRef]
9. McVary KT, Monnig W, Camps JL Jr, Young JM, Tseng LJ, van Ende den G. 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. [CrossRef]
10. Stief CG, Porst H, Neuser D, Beneke M, Ulbrich E. A randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2008;53:1236–44. [CrossRef]
11. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, Montelongo RM, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU Int* 2010;105:502–7. [CrossRef]
12. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010;57:804–14. [CrossRef]
13. 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. [CrossRef]
14. Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med* 2012;9:271–81. [CrossRef]
15. Karami H, Hassanzadeh-Hadad A, Fallah-Karkan M. Comparing Monotherapy with Tadalafil or Tamsulosin and Their Combination Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Clinical Trial. *Urol J* 2016 8;13:2920–6. <http://journals.sbm.u.ac.ir/urology/index.php/uj/article/view/3666/1102>
16. Carson CC, Rosenberg M, Kissel J, Wong DG. Tadalafil - a therapeutic option in the management of BPH-LUTS. *Int J Clin Pract* 2014;68:94–103. [CrossRef]
17. AUA. Practice Guidelines Committee American Urological Association guideline: on the management of benign prostatic hyperplasia (BPH). Benign Prostatic Hyperplasia: Surgical Management of Benign Prostatic Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms (2018, amended 2019). Erişim: <https://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia/lower-urinary-tract-symptoms>
18. Guven EO, Balbay MD, Mete K, Serefoglu EC. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2009;41:287–92. [CrossRef]
19. Öztürk MI, Koca O, Sertkaya Z, Keles MO, Kaya C, Karaman MI. Acute effects of sildenafil on uroflowmetric parameters in erectile dysfunction patients with and without lower urinary tract symptoms. *J Androl* 2012;33:1165–8. [CrossRef]
20. Reynard JM, Peters TJ, Lim C, Abrams P. The value of multiple free-flow studies in men with lower urinary tract symptoms. *Br J Urol* 1996;77:813–8. [CrossRef]