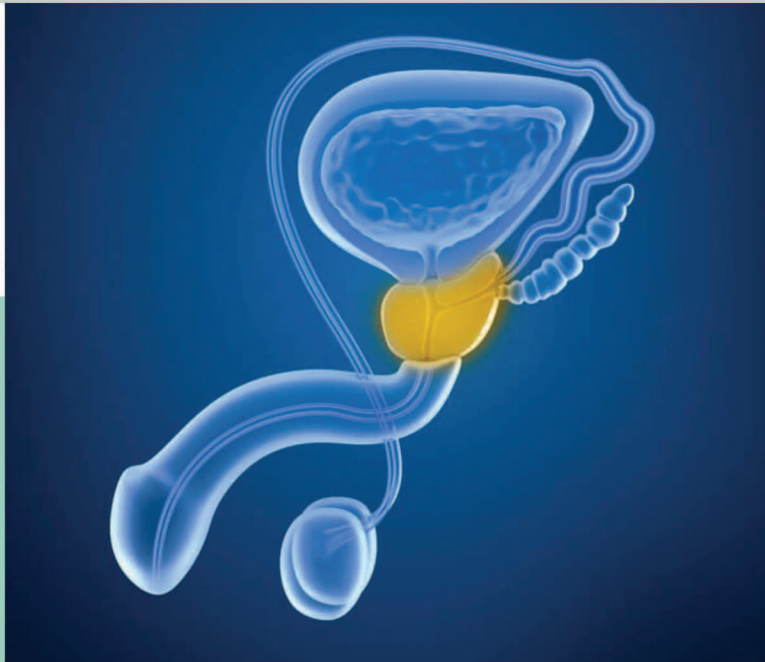


Buku Ajar

PEMBESARAN PROSTAT JINAK



Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, SpU



Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Buku Ajar

PEMBESARAN PROSTAT JINAK

Oleh :

Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, SpU

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG**

Buku Ajar

PEMBESARAN PROSTAT JINAK

Oleh : Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, SpU

Pertama kali diterbitkan oleh:
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Cetakan I, 2020

ISBN 978-623-7222-51-4

Desain Cover : dr. Esti Widiasih, SpGK

Hak Cipta @2020 pada penulis,
Hak Cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, secara elektronik maupun mekanis, termasuk memfotocopy, merekam, atau dengan teknis perekaman lainnya, tanpa ijin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Seiring dengan perkembangan dan kemajuan di bidang kesehatan, penatalaksanaan pembesaran prostat jinak juga mengalami perubahan dan perkembangan yang pesat. Adapun buku berjudul “Buku Ajar Pembesaran Prostat Jinak” memberikan petunjuk praktis berdasarkan *evidence-based* pada penegakkan diagnosis dan pengobatan laki-laki berusia 40 tahun atau lebih dengan berbagai bentuk LUTS non-neurogenik. Dengan buku ini, harapan kami dapat digunakan sebagai panduan, baik untuk mahasiswa yang mengambil pendidikan dokter, dokter umum, residen dan dokter spesialis bedah.

Penulis merasakan belum banyak buku yang membahas atau menulis mengenai pembesaran prostat jinak dalam bahasa Indonesia. Alasan tersebut yang mendorong penulis untuk menyumbangkan buah pikiran dengan menyajikan buku ini.

Buku ini disajikan dengan menyertakan beberapa ilustrasi dan tabel, agar mudah dibaca dan dipahami oleh pembacanya. Penulis mengharapkan semoga buku ini dapat digunakan mereka yang ingin mempelajari penyakit pembesaran prostat jinak serta menjadi pedoman untuk tatalaksana pada pasien. Namun demikian, penulis menyadari akan kekurangan-kekurangan yang terdapat dalam buku ini. Kepada para pembaca maupun teman sejawat yang akan memberikan kritik dan saran dalam penyempurnaan buku ini, penulis akan sangat berterima kasih.

Saya ucapkan terima kasih kepada pihak pihak yang telah membantu dalam penerbitan buku ini, antara lain : dr. Rickky, dr. Karen, dr. Wisuda, dr. Bayu, dr. Ahimsa, dr. Boni Ginting, dr. Duta, dr. Aji, bapak Teguh Sudarmaji, Sdri Khansa, yang telah membantu menyunting buku ini. Demikian juga kepada Badan

Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah menerbitkan buku ini diucapkan banyak terima kasih.

Semarang, Februari 2020

Penulis,

Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, Sp.U

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
PENDAHULUAN	1
1. EPIDEMIOLOGI, ETIOLOGI, DAN PATOFISIOLOGI	1
2. EVALUASI DIAGNOSTIK	5
3. RIWAYAT MEDIS	5
3.1 Kuesioner skor gejala	6
3.2 The International Prostat Symptom Score (IPSS)	6
3.3 The International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ-MLUTS)	7
3.4 Danish Prostat Symptom Score (DAN-PSS)	7
3.5 Tabel volume frekuensi dan bladder diary	7
4. PEMERIKSAAN FISIK & PEMERIKSAAN COLOK DUBUR	8
4.1 Pemeriksaan colok dubur dan evaluasi ukuran prostat	8
5. URINALISIS	8
6. PROSTATE SPESIFIC ANTIGEN (PSA)	9
6.1 PSA dan prediksi volume prostat	9
6.2 PSA dan probabilitas terjadinya PCa	9
6.3 PSA dan prediksi keluaran yang berkaitan dengan BPO (<i>Benign Prostate Obstruction</i>)	10
7. PENILAIAN FAAL GINJAL	10
7.1. Urin residual post berkemih	11

7.2. Uroflowmetri	12
8. PENCITRAAN	13
8.1 Traktus urinarius bagian atas	13
8.2 Prostat	13
8.2.1 Ukuran prostat dan bentuk	13
8.3 Voidingcysto-urethrogram	14
8.4 Uretrosistoskopi	14
8.5 Urodinamik	15
9. MENDIAGNOSIS OBSTRUKSI KANDUNG KEMIH	15
10. PEMERIKSAAN NON-INVASIF UNTUK MENDIAGNOSIS OBSTRUKSI OUTLET KANDUNG KEMIH PADA PRIA DENGAN LUTS	17
10.1 Konfigurasi Prostatik/ <i>intravesical prostatic protrusion</i> (IPP)	17
10.2 Ketebalan dinding kandung kemih/otot detrusor dan perkiraan berat kandung kemih berdasarkan ultrasonografi	18
10.3 Pemeriksaan tekanan aliran non-invasif	19
10.4 Performa diagnostik dari pemeriksaan non-invasif dalam mendiagnosis obstruksi outlet kandung kemih pada pria dengan LUTS dibandingkan dengan studi tekanan aliran	20
11. PENATALAKSANAAN	20
11.1 Pengobatan konservatif	20
11.1.1 Pemantauan Ketat (<i>Watchful Watching</i>)	20
11.1.2 Modifikasi perilaku dan pola makan	21
11.2 Terapi farmakologi	23
11.2.1 α 1-adrenoceptor antagonists (α 1-blocker)	23

11.2.2	5 α -reduktase inhibitor (5-ARI)	26
11.2.3	Antagonis reseptor muskarinik	30
11.2.4	Inhibitor fosfodiesterase 5	33
11.2.5	Ekstrak tumbuhan –fitoterapi	37
11.2.6	Beta-3 agonis	39
11.2.7	Terapi kombinasi	43
	11.2.7.1. α 1-blocker + 5 α -reductase inhibitor	43
	11.2.7.2. α 1-blocker + antagonis reseptor muskarinik	47
11.3	Terapi Operatif	50
	11.3.1 Reseksi Transurethral pada Prostat dan Insisi Transurethral Prostat	50
	11.3.2 Modifikasi TURP: TURP bipolar	53
	11.3.3 Modifikasi B-TURP: Penguapan Transurethral Bipolar pada Prostat	57
	11.3.4 Open Prostatektomi	60
	DAFTAR PUSTAKA	63

PENDAHULUAN

Gejala LUTS (*lower urinary tract symptoms*) merupakan gejala yang sering terjadi pada orang dewasa yang berimbas pada kualitas hidup dan menjadi beban ekonomi. Panduan klinis yang ada sekarang memberikan petunjuk praktis berdasarkan *evidence-based* pada penegakkan diagnosis dan pengobatan laki-laki berusia 40 tahun atau lebih dengan berbagai bentuk LUTS *non-neurogenic*. Pemahaman LUTS sebagai unit fungsional dan etiologi berbagai faktor dari gejala yang berhubungan, berarti bahwa LUTS merupakan fokus utama dibandingkan sebelumnya penekanan pada BPH (*benign prostat hyperplasia*) atau pembesaran prostat jinak. Perlu ditekankan bahwa panduan klinis sekarang menyediakan bukti terbaik kepada dokter/ahli urologi. Akan tetapi mengikuti rekomendasi panduan klinis belum pasti menghasilkan *outcome* yang terbaik. Panduan klinis tidak akan bisa menggantikan ekspertisi klinis saat menentukan keputusan pengobatan untuk individu pasien, tetapi membantu memfokuskan pada nilai personal dan kondisi individu dari pasien. Panduan klinis tidak harus dan bukan merupakan standart legal pelayanan.

1. EPIDEMIOLOGI, ETIOLOGI, DAN PATOFISIOLOGI

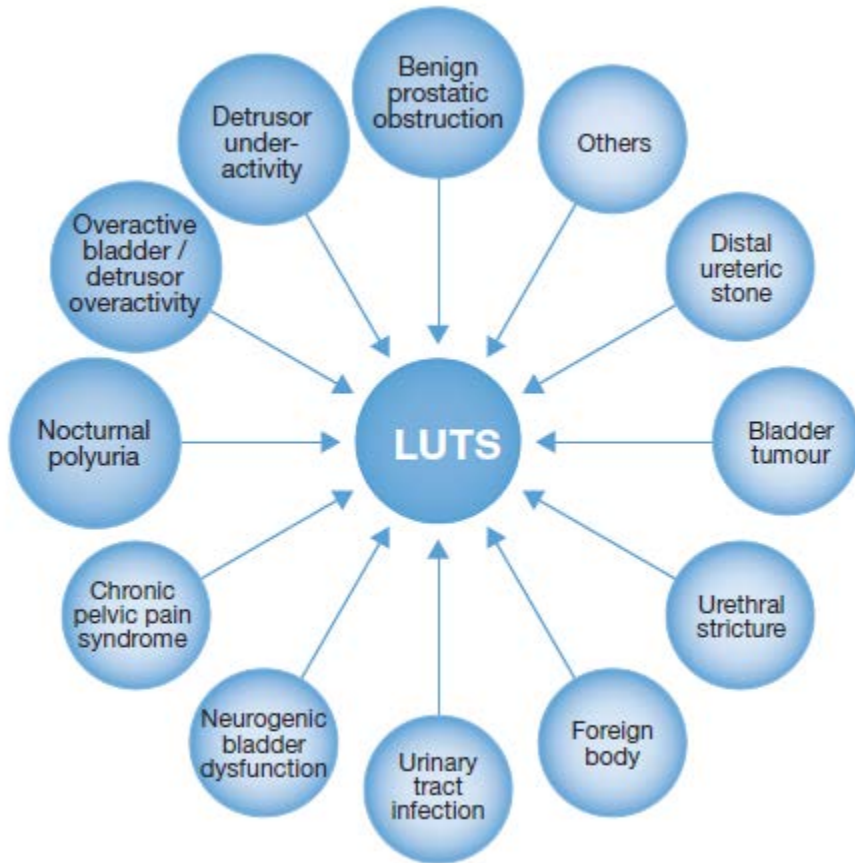
Gejala traktus urinarius bawah dapat dibagi menjadi gejala penyimpanan, berkemih dan setelah berkemih. Gejala tersebut bervariasi, bisa mengganggu dan merusak kualitas hidup. Peningkatan kewaspadaan terhadap gejala traktus

urinarius bawah dan penyimpanan terutama, bermanfaat untuk mendiskusikan opsi pengobatan yang dapat meningkatkan kualitas hidup. LUTS berhubungan erat dengan penuaan, hubungan antara biaya dan beban akan cenderung untuk meningkatkan perubahan demografis. LUTS juga berhubungan dengan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, sehingga dapat menjadi target potensial untuk pencegahan, misal sindroma metabolik. Setiap lelaki usia tua mempunyai gejala setidaknya satu gejala LUTS. Akan tetapi gejala tersebut biasanya ringan atau tidak mengganggu, progresivitas gejala LUTS terjadi secara dinamis, untuk beberapa individu LUTS terjadi secara persisten dan terjadi sepanjang periode waktu yang lama, dan bisa kambuh kembali. LUTS biasanya berhubungan dengan obstruksi kandung kemih, yang biasanya disebabkan oleh pembesaran prostat akibat dari kondisi histologis dari BPH. Akan tetapi, peningkatan jumlah penelitian menunjukkan bahwa LUTS kadang tidak berhubungan dengan prostat. Disfungsi kandung kemih juga dapat mengakibatkan LUTS, termasuk overaktivitas detrusor, underaktivitas detrusor, dan juga abnormalitas struktur dan fungsi lainnya dari traktus urinarius dan jaringan lain disekelilingnya. Inflamasi prostat juga memainkan peran pada patogenesis BPH dan progresifitasnya. Sebagai tambahan, kondisi non-urologi juga berkontribusi pada gejala urinarius terutama nokturia.

Definisi dari kondisi tersering yang berhubungan dengan LUTS yaitu :

- Retensi akut dari urine didefinisikan sebagai kandung kemih yang nyeri dan dapat dipalpasi, saat pasien tidak dapat mengeluarkan urine.
- Retensi kronis dari urine : kandung kemih yang tidak nyeri, masih dapat dipalpasi atau perkusi setelah pasien mengeluarkan urine, pasien tersebut dapat menjadi inkontinensia.

- Obstruksi outlet kandung kemih merupakan istilah untuk obstruksi selama berkemih dan mempunyai karakteristik dengan peningkatan tekanan detrusor dan tingkat penurunan aliran urine. Dapat di diagnosis dengan mempelajari nilai sinkronisasi aliran urine dan tekanan detrusor.
- Obstruksi prostat benigna merupakan bentuk BOO (*bladder outlet obstruction*) dan dapat di diagnosis saat penyebab dari obstruksi diketahui sebagai pembesaran dari prostat. Panduan klinis dari istilah BPO (*benign prostate obstruction*) atau BOO digunakan sebagai mana penelitian sebelumnya.
- BPH merupakan istilah yang digunakan untuk pola histopatologi yang mendefinisikan penyakit.
- Overaktivitas detrusor, merupakan observasi urodinamik yang mempunyai karakteristik dengan kontraksi detrusor involunter selama fase pengisian yang dapat terjadi spontan atau di induksi.
- Sindrome overaktivitas kandung kemih mempunyai karakteristik yaitu urgensi urine, tanpa atau dengan urgensi urinari inkontinensia yang biasanya meningkat siang hari frekuensi dan nokturia, jika tidak terbukti ada infeksi atau kelainan patologi lainnya.



Gambar 1. Penyebab LUTS pada pria.

Diagnosis Banding dari LUTS :

- Batu ureter distal
- Tumor kandung kemih
- Striktur ureter
- Benda asing
- Infeksi saluran kemih
- Disfungsi kandung kemih neurogenik

- Sindroma nyeri pelvis kronis
- Nokturnal poliuria
- Overaktivitas detrusor/kandung kemih
- Underaktivitas kandung kemih
- Obstruksi prostat benigna

2. EVALUASI DIAGNOSTIK

Beberapa tes yang berguna untuk membantu menegakkan diagnosis, pemantauan, penilaian risiko progresivitas penyakit, perencanaan terapi, dan prediksi keluaran terapi. Penilaian klinis terhadap pasien dengan keluhan LUTS memiliki dua tujuan utama :

- Untuk mengidentifikasi diagnosis banding, karena penyebab LUTS pada laki-laki bersifat multifaktorial, maka beberapa panduan klinis yang relevan mengenai manajemen kondisi-kondisi tertentu harus diikuti.
- Untuk mendefinisikan profil klinis (termasuk risiko progresivitas penyakit) pada laki-laki dengan LUTS untuk memberikan penanganan yang tepat.

3. RIWAYAT MEDIS

Penilaian riwayat medis pasien penting untuk dilakukan. Riwayat medis bertujuan untuk mengidentifikasi penyebab potensial dan komorbiditas yang relevan, termasuk penyakit-penyakit medis dan neurologis. Selain itu, pengobatan terkini, perilaku gaya hidup, faktor-faktor emosi dan psikologis juga harus dinilai. Panel mengenali pentingnya mendiskusikan LUTS dan alur terapeutik dari perspektif pasien. Hal ini termasuk meyakinkan pasien bahwa tidak ada hubungan pasti antara LUTS dan kanker prostat (PCa).

Sebagai bagian dari riwayat urologik/operatif, kuesioner tervalidasi yang diisi oleh pasien, harus didapatkan untuk menilai objektivitas dan kuantifikasi LUTS. Catatan berkemih khususnya berguna ketika menilai pasien dengan nokturia dan/atau gejala *storage*. Fungsi seksual harus dinilai, lebih baik dengan kuesioner gejala tervalidasi seperti *the International Index for Erectile Function* (IIEF).

3.1 Kuesioner skor gejala

Semua pedoman yang dipublikasikan untuk LUTS/BPH pria merekomendasikan penggunaan kuesioner skor gejala. Beberapa kuesioner telah dibuat dan bersifat sensitif terhadap perubahan gejala dan dapat digunakan untuk memantau terapi. Skor gejala dapat membantu mengkuantifikasi LUTS dan dalam mengidentifikasi gejala mana yang lebih dominan. Akan tetapi, tidak spesifik untuk penyakit dan usia. Ulasan sistematis yang mengevaluasi akurasi diagnostik gejala-gejala individual dan kuesioner, dibandingkan dengan studi urodinamik (standar referensi) untuk diagnosis BOO pada pria dengan LUTS menemukan bahwa gejala-gejala individual dan kuesioner untuk BOO secara signifikan tidak berhubungan satu sama lain.

3.2 The International Prostat Symptom Score (IPSS)

IPSS adalah kuesioner yang berisi 8 poin, terdiri dari tujuh pertanyaan gejala dan satu pertanyaan QoL. Skor IPSS dikategorikan menjadi ‘asimptomatik’ (0 poin), ‘gejala ringan’ (1-7 poin), ‘gejala moderat’ (8-19 poin), dan ‘gejala berat’ (20-35 poin). Keterbatasannya antara lain tidak adanya penilaian inkontinensia, gejala post-mikturisi, dan gangguan yang disebabkan oleh masing-masing gejala secara terpisah.

3.3 The International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ-MLUTS)

ICIQ-MLUTS dibuat dari kuesioner *the International Continence Society (ICS) Male*. Kuesioner ini banyak digunakan dan telah tervalidasi. Terdiri dari 13 poin, dengan subskala nokturia dan OAB, dan tersedia dalam 17 bahasa.

3.4 Danish Prostat Symptom Score (DAN-PSS)

DAN - PSS adalah skor gejala yang umum digunakan di Denmark dan Finlandia. ICIQ - MLUTS dan DAN – PSS menilai gangguan dari masing-masing LUTS.

3.5 Tabel volume frekuensi dan bladder diary

Pencatatan volume dan waktu dari masing-masing waktu berkemih oleh pasien adalah tabel frekuensi volume (FVC). Adanya informasi tambahan seperti asupan cairan, penggunaan pads, aktivitas selama pencatatan, atau skor gejala disebut sebagai *bladder diary*. Parameter yang dapat diperoleh dari FVC dan *bladder diary* antara lain frekuensi berkemih saat siang dan malam hari, volume berkemih, fraksi produksi urin selama malam hari (indeks poliuria nokturnal), dan volume berkemih individual.

Rerata produksi urin selama 24 jam dapat bervariasi. Sama halnya, pengaruh sirkumstansial dan variasi antar individu dapat menyebabkan parameter FVC mengalami fluktuasi, meskipun data pembandingnya masih sedikit. FVC/*bladder diary* khususnya relevan dengan nokturia, dimana hal ini menentukan kategorisasi dari mekanisme yang mendasari. Penggunaan FVC dapat menyebabkan ‘efek latihan kandung kemih’ dan mempengaruhi frekuensi berkemih saat malam hari.

Durasi FVC/*bladder diary* harus cukup lama untuk mencegah kesalahan pengambilan sampel, namun cukup singkat untuk menghindari ketidakpatuhan. Dari literatur yang ada merekomendasikan FVC harus dilanjutkan selama tiga hari atau lebih.

4. PEMERIKSAAN FISIK & PEMERIKSAAN COLOK DUBUR

Pemeriksaan fisik, khususnya terfokus pada area suprapubik, genitalia eksternal, perineum, dan ekstremitas bawah harus dilakukan. Discharge urethra, stenosis meatal, dan kanker penis harus dieksklusikan.

4.1 Pemeriksaan colok dubur dan evaluasi ukuran prostat

Pemeriksaan rektal digital (DRE) adalah cara termudah untuk menilai volume prostat, namun korelasinya terhadap volume prostat kurang baik. Prosedur kontrol kualitas untuk DRE telah dideskripsikan. Perkiraan volume prostat yang lebih rendah oleh DRE meningkat seiring dengan meningkatnya volume TRUS, khususnya ketika volume lebih dari 30 ml. Model untuk bantuan visual telah dibuat untuk membantu urologis dalam memperkirakan volume prostat lebih akurat. Satu studi menyimpulkan bahwa DRE cukup untuk membedakan volume prostat lebih besar atau kurang dari 50 ml.

5. URINALISIS

Urinalisis (dipstik atau sedimen) harus diikutsertakan dalam evaluasi awal untuk semua pasien dengan keluhan LUTS untuk mengidentifikasi kondisi, seperti infeksi saluran kemih, mikrohematuria, dan diabetes melitus. Bila ditemukan temuan yang abnormal, maka pemeriksaan lebih lanjut perlu dilakukan sesuai dengan panduan klinis yang ada, yaitu panduan terhadap kanker traktus urinarius dan infeksi urologi.

Urinalisis direkomendasikan hampir pada semua pedoman dalam manajemen awal pasien LUTS. Terdapat sedikit bukti, namun konsensus para ahli secara umum mengatakan bahwa manfaatnya melebihi biaya. Nilai dipstik/mikroskopik urin untuk mendiagnosis pada pria dengan LUTS tanpa frekuensi akut dan disuria masih dipertanyakan.

6. PROSTATE SPESIFIC ANTIGEN (PSA)

6.1 PSA dan prediksi volume prostat

Analisis gabungan dari penelitian LUTS/BPH dengan kontrol plasebo menunjukkan bahwa PSA memiliki nilai prediktif yang baik untuk menilai volume prostat, dengan area dibawah kurva (AUC) sebesar 0.76-0.78 untuk berbagai ambang volume prostat (30 ml, 40 ml, dan 50 ml). Untuk mencapai spesifisitas sebesar 70%, sambil menjaga sensitivitas antara 65-70%, maka perkiraan kriteria spesifik terhadap usia untuk mendeteksi pria dengan kelenjar prostat lebih dari 40 ml adalah PSA >1.6 ng/ml, >2.0 ng/ml, dan >2.3 ng/ml, untuk pria dengan BPH pada usia 50an, 60an, dan 70an, secara berurutan.

Hubungan yang kuat antara PSA dan volume prostat ditemukan dalam studi berbasis komunitas besar di Belanda. Nilai batas PSA sebesar 1.5 ng/ml paling baik dalam memprediksi volume prostat sebesar >30 ml, dengan nilai prediksi positif (PPV) sebesar 78%. Prediksi volume prostat juga dapat berdasarkan PSA total dan bebas. Kedua bentuk PSA tersebut dapat memprediksi volume prostat TRUS ($\pm 20\%$) pada >90% kasus.

6.2 PSA dan probabilitas terjadinya PCa

Peran PSA dalam diagnosis PCa dibahas dalam panduan klinis yang lain untuk kanker prostat. Manfaat dan kekurangan potensial dari pemeriksaan

PSA serum untuk mendiagnosis PCa pada pria dengan LUTS harus didiskusikan dengan pasien.

6.3 PSA dan prediksi keluaran yang berkaitan dengan BPO (*Benign Prostate Obstruction*)

PSA serum adalah prediktor pertumbuhan prostat yang lebih kuat dibandingkan volume prostat. Selain itu, studi PLESS menunjukkan bahwa PSA juga memprediksi perubahan pada gejala-gejala, QoL/gangguan, dan laju aliran maksimal (Qmax). Dalam studi longitudinal pada pria yang ditangani secara konservatif, PSA merupakan prediktor yang sangat signifikan dalam hal progresivitas klinis.

Pada kelompok plasebo dari studi tersamar ganda yang besar, kadar serum PSA awal memprediksi risiko retensi urin akut (AUR) dan operasi yang berkaitan dengan BPE (*Benign Prostate Enlargement*). Hubungan yang ekuivalen juga dikonfirmasi oleh Studi Olmsted County. Risiko untuk terapi lebih tinggi pada pria dengan kadar PSA awal >1.4 ng/ml. Pasien-pasien dengan BPO diketahui memiliki kadar PSA yang lebih tinggi dan volume prostat yang lebih besar. Nilai prediksi positif untuk PSA dalam mendeteksi BPO adalah 68%. Terlebih lagi, dalam studi epidemiologi, peningkatan kadar PSA bebas dapat memprediksi BPH klinis, terlepas dari kadar PSA total.

7. PENILAIAN FAAL GINJAL

Fungsi ginjal dapat dinilai menggunakan kreatinin serum atau perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR). Hidronefrosis, insufisiensi ginjal atau retensi urin lebih umum ditemukan pada pasien-pasien dengan tanda atau gejala BPO. Meskipun BPO bertanggung jawab terhadap komplikasi ini, tidak ada bukti yang jelas mengenai mekanisme ini.

Satu studi melaporkan bahwa 11% pria dengan LUTS mengalami insufisiensi ginjal. Baik skor gejala atau QoL berhubungan dengan kadar kreatinin serum. Diabetes melitus atau hipertensi merupakan penyebab yang paling mungkin dari peningkatan kadar kreatinin. Comiteretal, melaporkan bahwa disfungsi berkemih non-neurogenik bukanlah faktor risiko untuk peningkatan kadar kreatinin. Koch et al, menyimpulkan bahwa hanya pasien dengan peningkatan kadar kreatinin yang memerlukan pemeriksaan ultrasonografi ginjal.

Dalam studi Olmsted County, terdapat hubungan saling silang antara tanda dan gejala BPO (meskipun bukan volume prostat) dan penyakit ginjal kronik (CKD). Pada 2.741 pasien konsekutif yang datang dengan keluhan LUTS, penurunan Qmax, riwayat hipertensi dan/atau diabetes berhubungan dengan CKD. Studi lain menunjukkan korelasi antara Qmax dan eGFR pada pria paruh baya dengan LUTS moderat hingga berat. Pasien-pasien dengan insufisiensi ginjal berisiko mengalami komplikasi post-operatif.

7.1. Urin residual post berkemih

Urin *post-void residual* (PVR) dapat dinilai menggunakan USG trans abdominal, scan kandung kemih atau kateterisasi. Residual post-berkemih tidak selalu berhubungan dengan BOO, karena volume PVR yang tinggi dapat merupakan konsekuensi dari obstruksi dan/atau fungsi detrusor yang buruk (*detrussor under activity* [DUA]). Dengan menggunakan ambang PVR sebesar 50 ml, maka akurasi diagnostik pengukuran PVR memiliki PPV sebesar 63% dan nilai prediksi negatif (NPV) sebesar 52% untuk prediksi BOO. PVR yang besar bukan merupakan kontra indikasi untuk *watchful waiting* (WW). Baik pada studi MTOPS dan ALTESS, PVR awal yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko progresivitas gejala.

Pemantauan perubahan PVR seiring waktu berguna untuk mengidentifikasi pasien-pasien yang berisiko AUR. Hal ini penting untuk terapi pasien-pasien yang menggunakan pengobatan antimuskarinik. Sebaliknya, PVR awal memiliki nilai prognostik yang rendah untuk risiko terapi invasif yang berkaitan dengan BPE pada pasien-pasien yang mendapatkan terapi α 1-bloker atau WW. Akan tetapi, karena terdapat variabilitas tes-tes yang besar dan kurangnya studi hasil, maka tidak ada ambang PVR untuk keputusan terapi. Hal ini merupakan prioritas dalam penelitian.

7.2. Uroflowmetri

Laju aliran urin adalah uji urodinamik non-invasif yang banyak digunakan. Parameter kuncinya adalah Qmax dan pola aliran. Parameter uroflowmetri harus dinilai dengan volume berkemih >150 ml. Karena Qmax rentan terhadap variasi dari subjek sendiri, maka penting untuk mengulang pemeriksaan Qmax, khususnya bila volume <150 ml atau Qmax atau pola aliran tidak normal.

Akurasi diagnostik uroflowmetri untuk mendeteksi BOO sangat bervariasi dan secara substansial dipengaruhi oleh nilai ambang. Batas Qmax sebesar 10 ml/s memiliki spesifisitas sebesar 70%, PPV 70% dan sensitivitas 47% untuk BOO. Spesifisitas menggunakan ambang Q max 15 ml/s adalah 38%, PPV 67% dan sensitivitas 82%. Bila Qmax >15 ml/s, proses kompensatorik fisiologis berarti bahwa BOO tidak dapat dieksklusikan. Qmax yang rendah dapat muncul sebagai konsekuensi BOO, DUA atau kandung kemih yang tidak terisi penuh. Oleh karena itu, metode ini terbatas sebagai uji diagnostik karena tidak dapat membedakan mekanisme yang mendasari penyakit. Spesifisitasnya dapat ditingkatkan dengan mengulang

pemeriksaan laju aliran. Uroflowmetri dapat digunakan untuk monitoring keluaran terapi dan gejala yang berkorelasi dengan temuan objektif.

8. PENCITRAAN

8.1 Traktus urinarius bagian atas

Pria dengan LUTS tidak berisiko tinggi mengalami keganasan traktus urinarius bagian atas atau abnormalitas lainnya bila dibandingkan dengan populasi secara keseluruhan. Beberapa argumen mendukung penggunaan ultrasonografi ginjal dibandingkan urografi intravena. Ultrasonografi dapat memberikan karakterisasi yang lebih baik untuk massa ginjal, kemungkinan menilai hati dan retroperitoneum, dan evaluasi kandung kemih, PVR, dan prostat secara simultan bersamaan dengan biaya yang rendah, dosis radiasi, dan efek samping yang lebih rendah. Ultrasonografi dapat digunakan untuk evaluasi pada pria dengan PVR yang tinggi, hematuria, dan riwayat urolitiasis.

8.2 Prostat

Pencitraan prostat dapat dilakukan menggunakan ultrasonografi transabdominal, TRUS, CT, dan MRI. Akan tetapi, pada praktek sehari-hari, pencitraan prostat dilakukan dengan USG transabdominal (suprapubik) atau TRUS.

8.2.1 Ukuran prostat dan bentuk

Penilaian ukuran prostat penting untuk pemilihan terapi intervensional, yaitu prostatektomi terbuka (OP), teknik enukleasi, reseksi transurethral, insisi transurethral prostat (TUIP), atau terapi invasif minimal. Hal ini juga penting dilakukan sebelum terapi 5-alfa reductase inhibitor. Volume prostat dapat memprediksi progresivitas gejala dan risiko komplikasi.

USG transrektal lebih baik dibandingkan pemeriksaan volume transabdominal. Adanya lobus median dapat membantu pemilihan terapi pada pasien yang terjadwal untuk pendekatan invasif minimal, karena adanya lobus median dapat menjadi kontraindikasi untuk beberapa terapi invasif minimal.

8.3 Voidingcysto-urethrogram

Voidingcysto-urethrogram (VCUG) tidak direkomendasikan dalam pemeriksaan diagnostik rutin untuk pria dengan LUTS, namun dapat berguna untuk deteksi refluks vesiko-ureteral, divertikel kandung kemih, atau patologi urethra. Uretrografi retrograde dapat berguna juga untuk evaluasi kecurigaan striktur urethra.

8.4 Uretrosistostkopi

Pasien-pasien dengan riwayat hematuria mikroskopik atau gross, striktur urethra, atau kanker kandung kemih, yang mengeluhkan LUTS, harus menjalani uretrosistostkopi selama evaluasi diagnostik.

Studi prospektif mengevaluasi 122 pasien LUTS menggunakan uroflowmetri dan uretrosistostkopi. Qmax preoperatif normal pada 25% dari 60 pasien yang tidak memiliki trabekulasi kandung kemih, 21% dari 73 pasien dengan trabekulasi ringan, dan 12% dari 40 pasien dengan trabekulasi jelas pada sistostkopi. Semua 21 pasien yang datang dengan divertikel mengalami penurunan Qmax.

Studi lain menunjukkan bahwa tidak ada korelasi yang signifikan antara derajat trabekulasi kandung kemih (derajat I hingga IV), dan nilai Qmax preoperatif pada 39 pria simptomatik berusia 53-83 tahun. Studi terbesar yang mempublikasikan isu ini menilai hubungan antara temuan uretroskopik terhadap studi urodinamik pada 492 pria tua dengan LUTS. Penulis

menemukan korelasi antara tampilan sistoskopi (derajat trabekulasi kandung kemih dan oklusi urethral) dan indeks urodinamik, DO, dan kepatuhan yang rendah. Akan tetapi harus diketahui bahwa BOO ditemukan pada 15% pasien dengan temuan sistoskopik normal, sedangkan 8% pasien tidak memiliki obstruksi, bahkan dengan adanya trabekulasi yang berat.

8.5 Urodinamik

Pada pria dengan LUTS, teknik urodinamik unvasif yang paling sering dilakukan adalah sistometri *filling* dan *pressure flow studies* (PFS). Tujuan utama dari urodinamik adalah untuk mengeksplorasi mekanisme fungsional LUTS, untuk mengidentifikasi faktor risiko untuk keluaran buruk dan untuk memberikan informasi dalam pengambilan keputusan bersama. Sebagian besar syarat dan ketentuan (misalnya DO, kepatuhan yang rendah, BOO/BPO, DUA) ditentukan oleh investigasi urodinamik.

9. MENDIAGNOSIS OBSTRUKSI KANDUNG KEMIH

Pemeriksaan tekanan aliran adalah dasar diagnosis BOO, yang mana memiliki karakteristik berupa peningkatan tekanan *detrusor* dan penurunan kecepatan aliran urin selama berkemih. Obstruksi outlet kandung kemih/BPO telah didiferensiasikan sebagai DUA, yang mana menunjukkan adanya penurunan tekanan *detrusor* selama berkemih disertai dengan penurunan kecepatan aliran urin.

Pemeriksaan urodinamik juga dapat digunakan untuk identifikasi DO. Penelitian telah mendeskripsikan adanya hubungan antara BOO dan DO. Pada pria dengan LUTS akibat BPE, DO ditemukan pada 61% pasien dan memiliki hubungan independent dengan derajat BOO dan penuaan.

Prevalensi DUA pada pria dengan LUTS adalah sebesar 11-40%. Kontraktilitas otot *detrusor* nampaknya tidak mengalami penurunan pada kasus BOO jangka panjang dan tindakan operasi pada BOO tidak dapat memperbaiki kontraktilitas otot *detrusor*. Tidak ada penelitian RCT yang pernah dipublikasikan pada pria dengan LUTS dan suspek BPO yang dibandingkan dengan pemeriksaan pada praktik standar (pengukuran Qmax dan PVR) dengan PFS yang dibandingkan dengan hasil luaran terapi; namun demikian, sebuah penelitian saat ini sedang dilakukan di Inggris.

Sebuah meta analisis *Cochrane* dilakukan untuk menentukan apakah pemeriksaan urodinamik dapat menurunkan jumlah pria dengan gejala disfungsi berkemih secara berkelanjutan. Dua penelitian dengan total 350 pasien diikuti ke dalam metaanalisis. Pemeriksaan urodinamik invasif mengubah pengambilan keputusan klinis. Pasien yang menjalani pemeriksaan urodinamik lebih sedikit yang dioperasi; namun demikian, tidak ada bukti yang ditemukan yang menunjukkan apakah urodinamik ini dapat menurunkan gejala berkemih setelah terapi.

Karena pemeriksaan ini tergolong invasif, pemeriksaan urodinamik umumnya baru ditawarkan jika terapi konservatif gagal dilakukan. Panduan klinis mencoba melakukan identifikasi terkait indikasi spesifik PFS berdasarkan usia, temuan dari pemeriksaan diagnostik lain dan riwayat terapi. Panel tersebut mengalokasikan derajat PFS yang berbeda pada pria berusia >80 tahun dan pria berusia <50 tahun, yang mana hal ini memiliki bukti klinis yang rendah. Lebih lanjut, tidak ada konsensus apakah PFS harus dilakukan atau dapat dilakukan ketika tindakan operasi dipertimbangkan pada pasien pria dengan LUTS yang terganggu dengan gejala berkemihnya dan memiliki Qmax >10 mL/detik, meskipun panel mengetahui bahwa pada Qmax <10 mL/detik, BOO lebih mungkin terjadi dan PFS mungkin tidak diperlukan.

Pasien dengan penyakit neurologis, termasuk mereka dengan riwayat operasi pelvis radikal, harus diperiksa berdasarkan panduan klinis yang ada.

10. PEMERIKSAAN NON-INVASIF UNTUK MENDIAGNOSIS OBSTRUKSI OUTLET KANDUNG KEMIH PADA PRIA DENGAN LUTS

10.1 Konfigurasi Prostatik/*intravesical prostatic protrusion (IPP)*

Konfigurasi prostatik dapat dievaluasi dengan TRUS, menggunakan konsep *presumed circle area ratio* (PCAR). PCAR digunakan untuk mengevaluasi seberapa mendekati gambar pencitraan US transversal pada prostat dengan pendekatan bentuk sirkular. Rasionya cenderung mengarah ke bentuk prostat yang lebih sirkular. Sensitivitas PCAR adalah sebesar 77% untuk mendiagnosis BPO apabila nilai PCAR >0.8 , dengan spesifisitas sebesar 75%.

Pengukuran IPP dengan ultrasonografi mengukur jarak antara ujung lobus median prostat dan leher kandung kemih pada bidang *midsagittal*, menggunakan pemindai US yang diposisikan pada suprapubik, dengan volume kandung kemih sebesar 150-250 mL; protrusi grade I adalah sebesar 0-4.9 mm, grade II adalah sebesar 5-10 mm dan grade III adalah sebesar >10 mm.

Protrusi prostat intravesika berkorelasi dengan BPO (baik ada tidaknya penyakit maupun derajat keparahannya) pada pemeriksaan urodinamik, dengan nilai PPV sebesar 94% dan nilai NPV sebesar 79%. Protrusi prostat intravesika juga dapat berkorelasi dengan volume prostat, DO, kompians kandung kemih, tekanan *detrusor* pada aliran urin maksimum, indeks BOO dan PVR, serta memiliki korelasi negatif dengan Qmax. Lebih lanjut, IPP

nampaknya juga dapat digunakan untuk memprediksi hasil luaran pada percobaan tanpa kateter setelah AUR. Namun demikian, tidak ada informasi terkait variasi *intra-* atau *interobserver* dan *learning curve* juga belum tersedia. Oleh karena itulah, IPP juga dapat dijadikan pilihan untuk BPO pada pria dengan LUTS. Peran IPP sebagai alternatif pemeriksaan non-invasif terhadap PFS pada pasien pria dengan LUTS saat ini masih dalam tahap penelitian.

10.2 Ketebalan dinding kandung kemih/otot detrusor dan perkiraan berat kandung kemih berdasarkan ultrasonografi

Untuk melakukan pemeriksaan *bladder wall thickness* (BWT), jarak antara mukosa dan adventitia dilakukan pengukuran. Untuk pemeriksaan *detrusor wall thickness* (DWT), satu-satunya pemeriksaan yang diperlukan adalah tumpukan otot detrusor antara mukosa dan adventitia.

Sebuah korelasi antara parameter BWT dan PFS pernah dilaporkan. Nilai ambang batas sebesar 5 mm pada dinding anterior kandung kemih dan volume kandung kemih sebesar 150 mL adalah yang terbaik untuk membedakan pasien dengan atau tanpa BOO. Ketebalan dinding otot detrusor pada kandung kemih sisi anterior dengan volume kandung kemih sebesar >250 mL (nilai ambang batas untuk BOO adalah sebesar >2 mm) memiliki PPV sebesar 94% dan spesifisitas sebesar 95% dan memiliki kesamaan sebesar 89% dengan PFS. Nilai ambang batas sebesar 2.0, 2.5, atau 2.9 mm untuk DWT pada pasien dengan LUTS dapat digunakan untuk mengidentifikasi 81%, 89%, dan 100% pasien dengan BOO, secara berurutan.

Seluruh penelitian menemukan bahwa pengukuran BWT atau DWT memiliki nilai akurasi diagnostik yang lebih tinggi untuk mendeteksi BOO

dibandingkan Qmax, pengukuran PVR, volume prostat, atau keparahan gejala. Sebuah penelitian tidak dapat mendemonstrasikan adanya perbedaan pemeriksaan BWT antar pasien dengan hasil pemeriksaan urodinamik normal, BOO atau DO.

Namun demikian, penelitian tersebut tidak menggunakan volume pengisian kandung kemih spesifik dalam melakukan pengukuran BWT. Kelemahan metode ini meliputi kurangnya standarisasi, kurangnya bukti untuk mengindikasikan pengukuran mana (BWT/DWT) yang lebih disukai. Dengan demikian, pengukuran BWT/DWT tidak direkomendasikan untuk pemeriksaan diagnostik pada pria dengan LUTS.

Ultrasound-estimated bladder weight (UEBW) dapat digunakan untuk mengidentifikasi BOO dengan akurasi diagnosis sebesar 86% pada nilai *cut-off* sebesar 35g. LUTS berat dan UEBW tinggi (>35g) merupakan faktor risiko operasi prostat/BPH pada pria yang mendapatkan terapi *α-blocker*.

10.3 Pemeriksaan tekanan aliran non-invasif

Metode *penilecuff*, dimana aliran dihambat untuk memperkirakan tekanan isovolumetrik kandung kemih, menunjukkan data yang menjanjikan, dengan pengulangan tes yang baik dan kesepakatan antar pengamat. Nomogram juga dibentuk, sedangkan metode dimana aliran tidak dihambat juga sedang diteliti.

Data yang dihasilkan dengan metode kondom eksternal berkorelasi dengan PFS invasif pada sebagian besar proporsi pasien. Indeks resistif dan sudut urethraprostatika juga pernah diajukan, namun masih dalam penelitian.

10.4 Performa diagnostik dari pemeriksaan non-invasif dalam mendiagnosis obstruksi outlet kandung kemih pada pria dengan LUTS dibandingkan dengan studi tekanan aliran

Performa diagnostik dari pemeriksaan non invasif dalam mendiagnosis BOO pada pria dengan LUTS dibandingkan dengan PFS telah diteliti dalam sebuah SR. Sebanyak 42 studi diikutsertakan dalam ulasan ini. Sebagian besar merupakan studi kohort prospektif, dan akurasi diagnostik dari tes-tes non-invasif juga dinilai : *penile cuff test*, uroflowmetri, ketebalan dinding detrusor/kandung kemih, berat kandung kemih, metode kateter kondom eksternal, IPP, US Doppler, volume/tinggi prostat, spektroskopi infrared jarak dekat. Secara keseluruhan, meskipun mayoritas studi memiliki risiko bias yang rendah, data mengenai akurasi diagnostik dari pemeriksaan non-invasif ini dibatasi oleh heterogenitas dari studi dalam hal nilai ambang yang digunakan untuk mendefinisikan BOO, perbedaan definisi urodinamik yang berbeda yang digunakan pada berbagai studi dan sejumlah kecil studi untuk masing-masing tes. Diketahui bahwa spesifisitas, sensitivitas, PPV dan NPV dari uji non-invasif sangat bervariasi. Oleh karena itu, meskipun beberapa tes memperlihatkan hasil yang menjanjikan mengenai diagnosis non-invasif BOO, urodinamik invasif masih menjadi modalitas pilihan utama.

11. PENATALAKSANAAN

11.1 Pengobatan konservatif

11.1.1 Pemantauan Ketat (*Watchful Watching*)

Banyak pria penderita LUTS tidak cukup terganggu dengan gejala-gejala LUTS sehingga kurang membutuhkan terapi obat atau intervensi bedah. Semua pria dengan LUTS harus diperiksa secara formal sebelum

menentukan alokasi pengobatan untuk menetapkan tingkat keparahan gejala dan untuk membedakan antara pria dengan LUTS yang tidak berkomplikasi/*uncomplicated* (mayoritas) dan berkomplikasi/*complicated*. *Watchful watching* adalah pilihan yang layak bagi banyak pria penderita LUTS dengan gejala yang tidak mengganggu karena hanya sedikit yang akan berkembang menjadi AUR dan menimbulkan komplikasi (misalnya insufisiensi renal atau batu renal), sementara penderita yang lain dapat tetap stabil selama bertahun-tahun. Dalam satu penelitian, sekitar 85% pria penderita LUTS ringan stabil di WW pada satu tahun. Sebuah studi yang membandingkan WW dan reseksi transurethral dari prostat (TURP) pada pria dengan LUTS moderat menunjukkan bahwa kelompok penderita dengan pembedahan dapat mengalami peningkatan fungsi kandung kemih (laju aliran dan volume PVR), terutama pada mereka dengan tingkat gangguan yang tinggi; 36% dari pasien WW menyeberang ke operasi dalam waktu lima tahun, dan 64% sisanya melakukannya dengan baik dalam kelompok WW. Peningkatan gangguan gejala dan volume PVR adalah prediktor terkuat dari kegagalan klinis. Pria dengan LUTS ringan hingga sedang tanpa komplikasi yang tidak terlalu bermasalah dengan gejalanya cocok untuk WW.

11.1.2 Modifikasi perilaku dan pola makan

Biasanya jenis manajemen ini mencakup komponen-komponen berikut :

- Edukasi (tentang kondisi pasien).
- Jaminan (bahwa kanker bukan merupakan penyebab gejala kemih).

- Pemantauan berkala.
- Modifikasi gaya hidup seperti :
 - Pengurangan asupan cairan pada waktu-waktu tertentu yang ditujukan untuk mengurangi frekuensi buang air kecil ketika muncul gejala kemih paling tidak nyaman (misalnya pada malam hari atau ketika pergi ke tempat umum);
 - Penghindaran/moderasi asupan kafein atau alkohol, yang mungkin memiliki efek diuretik dan iritan, dengan demikian dapat meningkatkan keluaran cairan dan meningkatkan frekuensi, urgensi dan nokturia;
 - Penggunaan teknik relaksasi dan berkemih ganda/*double-voiding*;
 - Penekanan urethra (*milking*) untuk mencegah urine menetes pasca-miksi;
 - Teknik pengalih perhatian seperti *penile squeezing*, latihan pernapasan, tekanan perineum, dan trik mental untuk menghilangkan pikiran tentang kandung kemih dan toilet, untuk membantu mengendalikan gejala penyimpanan;
 - Pelatihan kembali kandung kemih yang mendorong pria untuk bertahan ketika mereka memiliki urgensi sensori untuk meningkatkan kapasitas kandung kemih mereka dan waktu antara miksi;
 - Meninjau obat dan mengoptimalkan waktu pemberian atau mengganti obat dengan obat lain yang memiliki efek kemih lebih sedikit (rekomendasi ini berlaku terutama untuk diuretik);

- Memberikan bantuan/asistensi yang diperlukan ketika ada gangguan dalam hal ketangkasan, mobilitas, atau kondisi mental;
- Pengobatan sembelit.

Saat ini ada bukti bahwa manajemen diri sebagai bagian dari WW mengurangi baik gejala dan perkembangan penyakit. Laki-laki yang diacak untuk tiga sesi manajemen diri di samping perawatan standar memiliki peningkatan gejala dan kualitas hidup yang lebih baik daripada laki-laki yang diobati dengan perawatan standar hanya sampai satu tahun.

11.2 Terapi farmakologis

11.2.1 α 1-adrenoceptor antagonists (α 1-blocker)

Mekanisme kerja: α 1-blockers bertujuan untuk menghambat efek noradrenalin yang dilepaskan secara endogen pada sel otot polos prostat dan dengan demikian mengurangi tonus prostat dan BOO. Namun, α 1-blocker memiliki sedikit efek pada resistensi outlet kandung kemih secara urodinamik, dan peningkatan LUTS yang berhubungan dengan pengobatan berkorelasi buruk dengan obstruksi. Dengan demikian, mekanisme aksi lain mungkin juga relevan. α 1-adrenoceptors yang terletak di luar prostat (misalnya kandung kemih dan/atau sumsum tulang belakang) dan sub tipe α 1-adrenoceptor (α 1B- atau α 1D-adrenoceptors) dapat berperan sebagai efek mediator. α 1-adrenoceptors dalam pembuluh darah, sel-sel otot polos non-prostatik lainnya, dan sistem saraf pusat dapat memediasi efek samping. α 1-blocker yang tersedia saat ini adalah : alfuzosin hidroklorida (alfuzosin); doxazosin

mesylate (doxazosin); silodosin; tamsulosin hidroklorida (tamsulosin); terazosin hidroklorida (terazosin); dan naftopidil. α 1-blocker ada dalam formulasi berbeda. Walaupun formulasi yang berbeda menghasilkan profil farmakokinetik dan tolerabilitas yang berbeda, dampak klinis keseluruhan dari formulasi yang berbeda adalah sedang.

Efikasi : Perbandingan tidak langsung dan perbandingan langsung terbatas antara α 1-blocker menunjukkan bahwa semua α 1-blocker memiliki kemanjuran yang sama dalam dosis yang sesuai. Efek klinis membutuhkan beberapa minggu untuk berkembang sepenuhnya, tetapi kemanjuran yang signifikan pada plasebo dapat terjadi dalam beberapa jam hingga beberapa hari. Studi terkontrol menunjukkan bahwa α 1-blocker biasanya mengurangi IPSS sekitar 30-40% dan meningkatkan Qmax sekitar 20-25%. Namun, peningkatan yang signifikan juga terjadi pada kelompok plasebo yang sesuai. Dalam studi open-label, peningkatan IPSS hingga 50% dan peningkatan Qmax hingga 40% telah didokumentasikan. Sebuah SR dan meta-analisis baru-baru ini menunjukkan bahwa variasi Qmax meremehkan efek nyata dari α 1-blocker pada BPO, karena perbaikan kecil dalam Qmax sesuai dengan peningkatan yang relevan dalam indeks BOO di PFS. α 1-blocker dapat mengurangi penyimpanan dan pengosongan LUTS. Ukuran prostat tidak mempengaruhi kemanjuran α 1-blocker dalam studi dengan periode tindak lanjut kurang dari satu tahun, tetapi α 1-blocker tampaknya lebih manjur pada pasien dengan prostat yang lebih kecil (<40 mL) dalam studi jangka panjang. Kemanjuran α 1-blocker serupa pada semua kelompok umur. Selain itu, α 1-blocker tidak mengurangi ukuran prostat atau mencegah AUR dalam studi jangka panjang.

Namun demikian, pengurangan IPSS dan peningkatan Qmax selama pengobatan α 1-blocker tampaknya dipertahankan selama setidaknya empat tahun.

Tolerabilitas dan keamanan : Distribusi jaringan, selektivitas sub tipe, dan profil farmakokinetik formulasi tertentu dapat berkontribusi pada profil tolerabilitas obat tertentu. Efek samping paling sering dari α 1-blocker adalah asthenia, pusing dan hipotensi (ortostatik). Efek vasodilatasi paling jelas dengan doxazosin dan terazosin, dan kurang umum untuk alfuzosin dan tamsulosin. Pasien dengan komorbiditas kardiovaskular dan/atau co-medikasi aktif mungkin rentan terhadap vasodilatasi yang diinduksi α 1-blocker. Sebaliknya, frekuensi hipotensi dengan *α 1A-selective blocker* silodosin sebanding dengan plasebo.

Kejadian okular yang merugikan yang disebut sindrom *floppy iris intra-operatif* (IFIS) dilaporkan pada tahun 2005, dan mempengaruhi operasi katarak. Sebuah meta-analisis pada IFIS setelah paparan alfuzosin, doxazosin, tamsulosin atau terazosin menunjukkan peningkatan risiko untuk semua α 1-blocker. Namun, OR untuk IFIS jauh lebih tinggi untuk tamsulosin. Tampaknya bijaksana untuk tidak memulai pengobatan α 1-blocker sebelum operasi katarak yang dijadwalkan, dan dokter mata harus diberitahu tentang penggunaan α 1-blocker. SR menyimpulkan bahwa α 1-blocker tidak mempengaruhi libido, memiliki efek menguntungkan yang kecil pada fungsi ereksi, tetapi dapat menyebabkan ejakulasi abnormal. Awalnya, ejakulasi abnormal dianggap retrograde, tetapi data yang lebih baru menunjukkan bahwa hal tersebut disebabkan oleh penurunan atau tidak adanya cairan

mani selama ejakulasi, dengan usia muda menjadi faktor risiko yang jelas. Dalam disfungsi ejakulasi meta-analisis baru-baru ini (EjD) secara signifikan lebih umum dengan α 1-blocker daripada dengan plasebo (OR 5.88). Secara khusus, EjD secara signifikan lebih umum terkait dengan tamsulosin atau silodosin (OR : 8.57 dan 32.5) daripada plasebo, sementara doxazosin dan terazosin (OR 0.80 dan 1.78) dikaitkan dengan risiko rendah EjD [148]. Dalam metaregresi, kejadian EjD secara independen terkait dengan peningkatan gejala urin dan laju aliran, menunjukkan bahwa semakin efektif α 1 blocker adalah semakin besar kejadian EjD.

Pertimbangan praktis : α 1-blocker sering dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk LUTS laki-laki karena onset aksi yang cepat, kemanjuran yang baik, dan rendahnya tingkat keparahan efek samping. Namun, α 1-blocker tidak mencegah terjadinya retensi urin atau kebutuhan untuk operasi. Dokter mata harus diberi tahu tentang penggunaan α 1-blocker sebelum operasi katarak. Pasien lanjut usia yang diobati dengan α 1-blocker non-selektif harus diberi tahu tentang risiko hipotensi ortostatik. Pasien yang aktif secara seksual yang diobati dengan α 1-blocker selektif harus dikonseling tentang risiko EjD.

11.2.2 5 α -reduktase inhibitor (5-ARI)

Mekanisme kerja : efek androgen pada prostat yang dimediasi oleh dihidrotestosteron (DHT), yang dikonversi dari testosteron oleh enzim 5 α -reduktase, steroid enzim nuklir terikat. Ada dua isoform dari enzim ini :

- 5 α -reductase tipe 1, dengan ekspresi dan aktivitas minor dalam prostat tetapi aktivitas dominan dalam jaringan ekstraprostatik,

seperti kulit dan hati.

- 5α -reductase tipe 2, dengan ekspresi dan aktivitas dominan di prostat.

Dua jenis 5-ARI tersedia untuk penggunaan klinis : dutasteride dan finasteride. Finasteride hanya menghambat 5α -reductase tipe 2, sedangkan dutasteride menghambat 5α -reductase tipe 1 dan 2 dengan potensi yang sama (dual 5-ARI). 5α -reduktase inhibitor bertindak dengan menginduksi apoptosis sel epitel prostat yang mengarah pada pengurangan ukuran prostat sekitar 18-28% dan penurunan kadar PSA yang bersirkulasi sekitar 50% setelah enam hingga dua belas bulan perawatan. Pengurangan volume prostat rata-rata dan penurunan PSA bahkan mungkin lebih jelas setelah perawatan jangka panjang. Perawatan berkelanjutan mengurangi konsentrasi DHT serum sekitar 70% dengan finasteride dan 95% dengan dutasteride. Namun, konsentrasi DHT prostat berkurang ke tingkat yang sama (85-90%) oleh kedua 5-ARI.

Khasiat : Efek klinis relatif terhadap plasebo terlihat setelah durasi perawatan minimal setidaknya enam hingga dua belas bulan. Setelah dua sampai empat tahun pengobatan, 5-ARI meningkatkan IPSS sekitar 15-30%, menurunkan volume prostat sebesar 18-28%, dan meningkatkan Qmax sebesar 1,5-2,0 mL/s pada pasien dengan LUTS karena pembesaran prostat. Perbandingan tidak langsung dan satu percobaan perbandingan langsung (durasi dua belas bulan) menunjukkan bahwa dutasteride dan finasteride sama-sama efektif dalam pengobatan LUTS. Pengurangan gejala tergantung pada ukuran prostat awal.

Finasteride mungkin tidak lebih efektif daripada plasebo pada pasien dengan prostat <40 mL. Namun, dutasteride tampaknya mengurangi IPSS, volume prostat, dan risiko AUR, dan meningkatkan Qmax bahkan pada pasien dengan volume prostat antara 30 dan 40 mL pada awal. Percobaan jangka panjang dengan dutasteride pada pria bergejala dengan volume prostat >30 mL dan peningkatan risiko perkembangan penyakit menunjukkan bahwa dutasteride mengurangi LUTS setidaknya sebanyak, atau bahkan lebih efektif daripada, tamsulosin α 1-blocker. Semakin besar volume prostat pada awal (atau konsentrasi PSA serum), semakin cepat dan lebih nyata manfaat simptomatik dari dutasteride dibandingkan dengan tamsulosin.

5 α -reductase inhibitor, tetapi bukan α 1-blocker, mengurangi risiko jangka panjang (>satu tahun) AUR atau kebutuhan untuk operasi. Dalam studi PLESS, pengobatan finasteride mengurangi risiko relatif AUR sebesar 57%, dan operasi sebesar 55% pada empat tahun, dibandingkan dengan plasebo. Dalam studi MTOPS, penurunan yang signifikan dalam risiko AUR dan operasi pada kelompok finasteride dibandingkan dengan plasebo dilaporkan (masing-masing 68% dan 64%). Analisis yang dikumpulkan dari uji coba acak dengan data tindak lanjut dua tahun, melaporkan bahwa pengobatan dengan finasteride secara signifikan mengurangi terjadinya AUR sebesar 57%, dan intervensi bedah sebesar 34%, pada LUTS simptomatik yang sedang. Dutasteride juga menunjukkan kemanjuran dalam mengurangi risiko untuk operasi terkait AUR dan BPH. Uji coba label terbuka telah menunjukkan perubahan yang relevan dalam parameter urodinamik. Selain itu, finasteride dapat mengurangi kehilangan darah selama

operasi prostat transurethral, mungkin karena efeknya pada vaskularisasi prostat.

Tolerabilitas dan keamanan : Efek merugikan paling relevan dari 5-ARI terkait dengan fungsi seksual, dan termasuk penurunan libido, disfungsi ereksi (DE) dan lebih jarang, gangguan ejakulasi seperti ejakulasi retrograde, kegagalan ejakulasi, atau penurunan volume semen. Insiden disfungsi seksual dan efek samping lainnya rendah dan bahkan menurun dengan durasi percobaan. Gynaecomastia (dengan nyeri payudara atau puting) terjadi pada 1-2% pasien. Dua penelitian menunjukkan bahwa pengobatan dengan 5-ARI dikaitkan dengan insiden kanker tingkat tinggi yang lebih tinggi walaupun tidak ada hubungan kausal yang telah terbukti. Ada perdebatan tentang potensi efek samping kardiovaskular dari 5-ARI, khususnya dutasteride [173]. Dalam studi berbasis populasi lima tahun yang dilakukan di Taiwan, Hsieh *et al*, tidak bisa mengidentifikasi hubungan antara penggunaan 5-ARI dan peningkatan efek samping kardiovaskular, pada pria lanjut usia (>65 tahun).

Pertimbangan praktis : Pengobatan dengan 5-ARI harus dipertimbangkan pada pria dengan LUTS sedang sampai berat dan pembesaran prostat (>40 mL) dan/atau peningkatan konsentrasi PSA (>1,4-1,6 ng/mL). 5 α -reduktase inhibitor dapat mencegah perkembangan penyakit berkenaan dengan AUR dan kebutuhan untuk operasi. Karena onset aksi yang lambat, sehingga hanya cocok untuk pengobatan jangka panjang (tahun). Efeknya pada konsentrasi serum PSA perlu dipertimbangkan dalam kaitannya dengan skrining PCa.

11.2.3 Antagonis reseptor muskarinik

Mekanisme kerja : Detrusor dipersarafi oleh saraf parasimpatis yang neurotransmitter utamanya adalah asetilkolin, yang merangsang reseptor muskarinik (M-cholinoreceptors) pada sel-sel otot polos. Reseptor muskarinik juga terdapat pada tipe sel lain, seperti sel urothelial kandung kemih, sel epitel kelenjar ludah, atau sistem saraf perifer atau pusat. Lima subtipe reseptor muskarinik (M1-M5) telah dideskripsikan, dengan M2 dan M3 yang dominan dalam detrusor. Subtipe M2 lebih banyak, tetapi subtipe M3 secara fungsional lebih penting dalam kontraksi kandung kemih pada manusia sehat. Efek antimuskarinik juga dapat diinduksi atau dimodulasi melalui tipe sel lain, seperti urothelium kandung kemih atau oleh sistem saraf pusat. Antagonis reseptor muskarinik berikut ini dilisensikan untuk mengobati OAB/gejala penyimpanan : dari fenacin hidrobromida (darifenacin); fesoterodine fumarate (fesoterodine); oxybutynin hydrochloride (oxybutynin); propiverine hydrochloride (propiverine); solifenacin suksinat (solifenacin); tolterodine tartrate (tolterodine) dan trospium chloride. Persiapan transdermal oxybutynin telah dirumuskan dan dievaluasi dalam uji klinis.

Khasiat : Antimuskarinik terutama diuji pada wanita di masa lalu, karena diyakini bahwa LUTS pada pria disebabkan oleh prostat, jadi harus diobati dengan obat khusus prostat. Namun, tidak ada data ilmiah untuk asumsi ini. Sebuah sub-analisis dari percobaan label terbuka pada pasien OAB menunjukkan bahwa usia tetapi bukan jenis kelamin berdampak pada urgensi, frekuensi, atau inkontinensia urgensi. Dalam analisis gabungan, yang mencakup sub-analisis pasien pria,

fesoterodine 8 mg lebih unggul dibandingkan rilister tensiodine extended release (ER) 4 mg untuk peningkatan episode urgensi berat/24 jam dan skor OAB Symptom Bother pada minggu kedua belas, tingkat retensi urin sekitar 2%. Kemanjuran antimuskarinik sebagai agen tunggal pada pria dengan OAB dengan tidak adanya BOO telah diuji. Kebanyakan uji coba hanya berlangsung dua belas minggu. Empat *post hoc* analisis dari RCT besar pada pengobatan OAB pada wanita dan pria tanpa diduga BOO dilakukan dengan fokus hanya pada pria. Tolterodine dapat secara signifikan mengurangi inkontinensia urgensi, siang hari atau frekuensi 24 jam dan berkemih terkait urgensi sementara meningkatkan persepsi pasien tentang manfaat pengobatan. Solifenacin secara signifikan meningkatkan persepsi pasien tentang skor kondisi kandung kemih, skor kuesioner rata-rata OAB, dan persepsi keseluruhan masalah kandung kemih. Fesoterodine meningkatkan frekuensi miksi, episode urgensi, dan episode urgensi urine inkontinensia (UUI). Dalam uji coba label terbuka dengan tolterodine, frekuensi siang hari, nokturia, UUI, dan IPSS berkurang secara signifikan dibandingkan dengan nilai dasar setelah 12-25 minggu. TIMES RCT, melaporkan bahwa monoterapi tolterodine ER secara signifikan meningkatkan episode UUI per 24 jam dibandingkan dengan plasebo, pada minggu ke dua belas. Tolterodine ER tidak secara signifikan meningkatkan urgensi, total IPSS atau skor kualitas hidup dibandingkan dengan plasebo. Proporsi pasien yang secara signifikan lebih besar pada kelompok tolterodine ER plus tamsulosin melaporkan manfaat pengobatan dibandingkan dengan tiga kelompok perlakuan lainnya.

Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa pria dengan kadar PSA <1,3 ng/mL (prostat yang lebih kecil) mungkin mendapat manfaat lebih dari obat antimuskarinik. Dua penelitian lain menemukan efek positif antimuskarinik pada pasien dengan OAB dan BPO bersamaan. Dalam proporsi RCT kecil meningkatkan frekuensi dan episode urgensi. Dalam sebuah penelitian label terbuka, tolterodine mengalami penurunan berkemih 24 jam, nokturia dan skor Indeks Gejala Asosiasi Urologi Amerika.

Tolerabilitas dan keamanan : Uji coba obat antimuskarinik umumnya menunjukkan penarikan sekitar 3-10%, yang mirip dengan plasebo. Efek samping terkait obat termasuk mulut kering (hingga 16%), sembelit (hingga 4%), kesulitan berkemih (hingga 2%), nasofaringitis (hingga 3%), dan pusing (hingga 5%). Peningkatan PVR pada pria tanpa BOO minimal dan mirip dengan plasebo. Namun demikian, fesoterodine 8 mg menunjukkan PVR lebih tinggi (+20,2 mL) dibandingkan plasebo (-0,6 mL) atau fesoterodine 4 mg (+9,6 mL). Insiden retensi urin pada pria tanpa BOO mirip dengan plasebo untuk tolterodine (0-1,3% vs 0-1,4%). Dengan fesoterodine 8 mg; 5,3% memiliki gejala, yang lebih tinggi dari plasebo atau fesoterodine 4 mg (keduanya 0,8%). Gejala-gejala ini muncul selama dua minggu pertama pengobatan dan terutama laki-laki yang terkena dampak berusia 66 tahun atau lebih. Secara teoritis antimuskarinik dapat menurunkan kekuatan kandung kemih, dan karenanya mungkin berhubungan dengan urin PVR atau retensi urin. Sebuah studi keamanan dua belas minggu pada pria dengan BOO ringan sampai sedang menunjukkan bahwa tolterodine meningkatkan PVR (49 mL vs 16 mL) tetapi tidak

meningkatkan AUR (3% di kedua lengan) [192]. Efek urodinamik termasuk volume kandung kemih yang lebih besar pada kontraksi detrusor pertama, kapasitas cystometric maksimum yang lebih tinggi, dan penurunan indeks kontraktilitas kandung kemih, Qmax tidak berubah. Percobaan ini menunjukkan bahwa pengobatan jangka pendek dengan antimuskarinik pada pria dengan BOO aman.

Pertimbangan praktis: Tidak semua antimuskarinik telah diuji pada pria lanjut usia, dan studi jangka panjang tentang kemanjuran antagonis reseptor muskarinik pada pria segala usia dengan LUTS belum tersedia. Selain itu, hanya pasien dengan volume PVR rendah pada awal dimasukkan dalam penelitian. Oleh karena itu, obat-obatan ini harus diresepkan dengan hati-hati, dan evaluasi ulang secara teratur terhadap IPSS dan urine PVR disarankan. Pria harus disarankan untuk menghentikan pengobatan jika perburukan LUTS yang memburuk atau aliran urin tercatat setelah memulai terapi.

11.2.4 Inhibitor fosfodiesterase 5

Mekanisme kerja : Inhibitor fosfodiesterase 5 (PDE5Is) meningkatkan siklik guanosine monofosfat intraseluler, sehingga mengurangi tonus otot polos detrusor, prostat, dan urethra. Nitricoxide dan PDE5Is juga dapat mengubah jalur refleks di sumsum tulang belakang dan transmisi saraf di urethra, prostat, atau kandung kemih. Selain itu, pengobatan kronis dengan PDE5Is tampaknya meningkatkan perfusi darah dan oksigenasi dalam LUTS. Akhirnya, PDE5Is dapat mengurangi peradangan kronis pada prostat dan kandung kemih. Mekanisme pasti PDE5I pada LUTS masih belum jelas. Meskipun uji klinis beberapa PDE5I oral selektif telah dilakukan pada pria dengan

LUTS, hanya tadalafil (5 mg sekali sehari) yang dilisensikan untuk pengobatan LUTS pria.

Khasiat : Beberapa RCT telah menunjukkan bahwa PDE5I mengurangi IPSS, penyimpanan dan membatalkan LUTS, dan meningkatkan kualitas hidup. Namun, Qmax tidak berbeda secara signifikan dari plasebo dalam kebanyakan uji coba. Dalam meta-analisis, PDE5I ditemukan untuk meningkatkan skor IPSS dan IIEF, tetapi tidak Qmax. Tadalafil 5 mg mengurangi IPSS sebesar 22-37%, dan peningkatan dapat dilihat dalam waktu satu minggu setelah dimulainya pengobatan. Tiga poin atau lebih peningkatan total IPSS diamati pada 59,8% laki-laki yang diobati tadalafil dalam satu minggu dan 79,3% dalam empat minggu. Durasi uji coba maksimum (label terbuka) adalah 52 minggu. Analisis subkelompok data yang dikumpulkan dari empat RCT menunjukkan penurunan yang signifikan dalam LUTS, terlepas dari tingkat keparahan awal, usia, penggunaan sebelumnya α -blocker atau PDE5Is, tingkat testosteron total atau volume prostat yang diprediksi. Dari kumpulan *post hoc* analisis data dari empat RCT, tadalafil terbukti juga efektif pada pria dengan faktor risiko/komorbiditas kardiovaskular, kecuali untuk pasien yang menerima lebih dari satu obat antihipertensi. Penggunaan diuretik dapat berkontribusi pada persepsi pasien tentang kemanjuran yang dibuktikan. Di antara pria yang aktif secara seksual >45 tahun dengan komorbiditas LUTS/BPH dan ED, tadalafil meningkatkan kedua kondisi. Analisis data terintegrasi dari empat studi klinis terkontrol plasebo menunjukkan bahwa total perbaikan IPSS sebagian besar dikaitkan dengan langsung (92,5%, $p < 0,001$) vs efek pengobatan tidak langsung (7,5%, $p = 0,32$)

melalui peningkatan IIEF-EF. Analisis lain menunjukkan peningkatan kecil tapi signifikan dalam Qmax tanpa efek pada PVR. Sebuah analisis RCT terintegrasi terbaru menunjukkan bahwa tadalafil tidak lebih unggul daripada plasebo untuk peningkatan IPSS pada dua belas minggu pada pria >75 tahun (dengan ukuran efek yang bervariasi antara studi), tetapi untuk pria <75 tahun. Sebuah studi urodinamik label terbuka pada 71 pasien menunjukkan perbaikan pada gejala berkemih dan penyimpanan, dikonfirmasi oleh peningkatan indeks BOO (61,3 menjadi 47,1; $p < 0,001$), dan resolusi DO pada 15 (38%) dari 38 pasien. Laju aliran meningkat dari 7,1 menjadi 9,1 mL/s ($p < 0,001$) dan rerata IPSS dari 18,2 menjadi 13,4.

Kombinasi PDE5Is dan α -blocker juga telah dievaluasi. Sebuah meta-analisis lima RCT (dua penelitian dengan tadalafil 20 mg, dua dengan sildenafil 25 mg, dan satu dengan vardenafil 20 mg), menunjukkan bahwa terapi kombinasi secara signifikan meningkatkan skor IPSS (-1,8), skor IIEF (+3,6) dan Qmax (+1,5 mL/s) dibandingkan dengan α -blocker saja. Efek tadalafil 5 mg dikombinasikan dengan finasteride 5 mg dinilai dalam RCT 26 minggu terkontrol plasebo. Kombinasi tadalafil dan finasteride memberikan perbaikan awal dalam gejala kemih ($p < 0,022$ setelah 4, 12 dan 26 minggu), dengan peningkatan yang signifikan pada penyimpanan dan membatalkan gejala dan kualitas hidup. Terapi kombinasi ditoleransi dengan baik dan meningkatkan fungsi ereksi. Namun, hanya tadalafil 5 mg yang dilisensikan dalam konteks manajemen LUTS sementara data tentang kombinasi PDE5Is dan obat-obatan LUTS lainnya sedang muncul.

Tolerabilitas dan keamanan : Efek samping yang dilaporkan pada RCT yang membandingkan efek semua PDE5I vs plasebo pada pria dengan LUTS meliputi pembilasan, refluks gastroesofagus, sakit kepala, dispepsia, nyeri punggung, dan hidung tersumbat. Tingkat penghentian karena efek samping untuk tadalafil adalah 2,0% [207] dan tidak berbeda berdasarkan usia, keparahan LUTS, kadar testosteron, atau volume prostat dalam analisis data yang dikumpulkan [200]. Inhibitor fosfodiesterase 5 dikontraindikasikan pada pasien yang menggunakan nitrat, pembuka saluran kalium nicorandil, atau α 1-blocker doxazosin dan terazosin. Mereka juga dikontraindikasikan pada pasien yang memiliki angina pektoris yang tidak stabil, mengalami infarkmiokard baru-baru ini (<tiga bulan) atau stroke (<enam bulan), insufisiensi miokard (stadium New York Heart Association >2), hipotensi, tekanan darah yang tidak terkontrol, insufisiensi hati atau ginjal yang signifikan, atau jika neuropati optik iskemik anterior dengan kehilangan penglihatan tiba-tiba diketahui atau dilaporkan setelah penggunaan PDE5I sebelumnya.

Pertimbangan praktis : Hingga saat ini, hanya tadalafil 5 mg sekali sehari yang secara resmi dilisensikan untuk perawatan LUTS pria dengan atau tanpa ED. Meta-regresi menunjukkan bahwa pria yang lebih muda dengan indeks massa tubuh rendah dan LUTS yang lebih parah mendapat manfaat paling banyak dari pengobatan dengan PDE5Is. Pengalaman jangka panjang dengan tadalafil pada pria dengan LUTS terbatas pada satu percobaan dengan satu tahun tindak lanjut; oleh karena itu, kesimpulan tentang kemanjuran atau tolerabilitasnya lebih dari satu tahun tidak mungkin. Ada informasi terbatas tentang

pengurangan ukuran prostat dan tidak ada data tentang perkembangan penyakit.

11.2.5 Ekstrak tumbuhan–fitoterapi

Mekanisme tindakan potensial: Sediaan obat herbal terbuat dari akar, biji, serbuk sari, kulit kayu, atau buah-buahan. Ada persiapan tanaman tunggal (persiapan mono) dan persiapan menggabungkan dua atau lebih tanaman dalam satu pil (persiapan kombinasi). Tanaman yang paling banyak digunakan adalah *Cucurbitapepo* (biji labu), *Hypoxisrooperi* (rumput bintang Afrika Selatan), *Pygeumaffricanum* (kulit pohon prem Afrika), *Secalecereale* (gandum hitam), *Serenoarepens* (syn. sabalserrulata; sawpalmetto) dan *Urticadioica* (akar jelatang). Kemungkinan senyawa yang relevan termasuk pitosterol, β -sitosterol, asam lemak, dan lektin. *Secara in vitro*, ekstrak tanaman dapat memiliki efek anti-inflamasi, anti-androgenik, dan estrogenik; mengurangi globulin pengikat hormon seksual; menghambat aromatase, lipoksigenase, proliferasi sel-sel prostat yang distimulasi faktor pertumbuhan, α -adrenoceptors, 5 α -reductase, cholinceptors muskarinik, reseptor dihydropyridine dan reseptor vanilloid; dan menetralsir radikal bebas. Efek *in vivo* dari senyawa ini tidak pasti, dan mekanisme yang tepat dari ekstrak tanaman tetap tidak jelas.

Khasiat : Ekstrak tanaman yang sama yang diproduksi oleh perusahaan yang berbeda tidak harus memiliki efek biologis atau klinis yang sama; oleh karena itu, efek dari satu merek tidak dapat diekstrapolasi ke yang lain. Selain itu, komposisi dari produsen yang sama dapat mengandung konsentrasi bahan aktif yang berbeda.

Tinjauan teknik ekstraksi terbaru dan dampaknya terhadap komposisi/aktivitas biologis *Serenoarepens* menunjukkan bahwa hasil dari uji klinis yang berbeda harus dibandingkan secara ketat sesuai dengan teknik ekstraksi yang sama dan atau konten senyawa aktif, seperti sifat farmakokinetik dari sediaan yang berbeda dapat bervariasi secara signifikan. Secara umum, tidak ada agen fitofarmaka yang ditunjukkan untuk mengurangi ukuran prostat, dan tidak ada percobaan yang membuktikan pengurangan BOO atau penurunan perkembangan penyakit. Sebuah meta-analisis Cochrane, termasuk 5.666 pria (32 RCT dengan panjang percobaan 4-72 minggu) tidak menemukan perbedaan antara *Serenoarepens* dan plasebo dalam perubahan skor gejala. Dua metaanalisis tambahan yang berfokus pada ekstrak heksanik dari *Serenoarepens*, yang telah disarankan untuk memiliki konsentrasi agen terapi yang lebih disukai, tidak melaporkan perkiraan yang dikumpulkan dari skor gejala LUTS, seperti perubahan IPSS. Ditemukan bahwa pengobatan dengan heksanic *Serenoarepens* mengurangi nokturia dan meningkatkan Qmax dibandingkan dengan plasebo dan memiliki kemanjuran yang serupa dengan tamsulosin dan pengobatan 5-ARI jangka pendek untuk menghilangkan LUTS. Sebuah meta-analisis Cochrane pada *Pygeum africanum* dan *sereal Secale* menyatakan bahwa pria yang diobati dengan zat tersebut dua kali lebih mungkin mengalami peningkatan gejala dibandingkan dengan plasebo. Namun, ulasan ini belum diperbarui dalam lebih dari 15 tahun, dan kualitas bukti mereka terbatas karena ukuran sampel yang kecil, tindak lanjut yang singkat, penggunaan berbagai dosis dan persiapan, dan kurangnya penggunaan hasil pasien menggunakan langkah-langkah standar.

Tolerabilitas dan keamanan : Efek samping selama fitoterapi umumnya ringan dan sebanding dengan plasebo. Efek samping yang serius tidak terkait dengan obat yang diteliti. Keluhan gastrointestinal adalah efek samping yang paling sering dilaporkan.

Pertimbangan praktis : Agen fitoterapi adalah kelompok heterogen dan dapat mengandung konsentrasi berbeda dari bahan aktif, oleh karena itu, meta-analisis harus ditafsirkan dengan hati-hati.

Interpretasi panel : Panel pedoman belum membuat rekomendasi spesifik tentang fitoterapi untuk pengobatan LUTS pria karena heterogenitas produk, kerangka kerja regulasi yang terbatas, dan keterbatasan metodologis dari uji coba yang dipublikasikan dan meta-analisis.

11.2.6 Beta-3 agonis

Mekanisme kerja : Beta-3 adrenoceptors adalah reseptor beta utama yang diekspresikan dalam sel otot polos detrusor dan stimulasinya diduga menginduksi relaksasi detrusor.

Khasiat : Mirabegron 50 mg adalah agonis beta-3 pertama yang tersedia secara klinis dengan persetujuan untuk digunakan pada orang dewasa dengan OAB. Mirabegron telah menjalani evaluasi ekstensif dalam RCT yang dilakukan di Eropa, Australia, Amerika Utara, dan Jepang. Mirabegron menunjukkan kemanjuran yang signifikan dalam mengobati gejala OAB, termasuk frekuensi berkemih, urgensi dan UUI serta persepsi pasien tentang manfaat pengobatan. Studi-studi ini memiliki populasi studi yang didominasi wanita. Sebuah meta-analisis dari delapan RCT termasuk 10.248 pasien (27% laki-laki) menemukan bahwa pengobatan mirabegron menghasilkan penurunan frekuensi,

urgensi dan tingkat UUI, serta peningkatan volume pengosongan dengan peningkatan nokturia yang signifikan secara statistik dibandingkan dengan plasebo dan tolterodine. Mirabegron sebagai terapi tambahan telah dipelajari pada pasien OAB dengan inkontinensia meskipun ada terapi antimuskarinik [225], pada populasi penelitian yang didominasi wanita. Sebuah studi di Asia dengan proporsi yang lebih tinggi dari subjek laki-laki (sekitar sepertiga) melaporkan superioritas dibandingkan plasebo dalam mengurangi frekuensi berkemih, tetapi tidak melaporkan hasil secara terpisah untuk jenis kelamin.

Dalam sebuah penelitian lebih dari 1.000 pasien, di antaranya sekitar 30% adalah laki-laki, terapi kombinasi mirabegron 25/50 mg dan solifenacin 5/10 mg dikaitkan dengan peningkatan yang signifikan secara statistik dalam hasil pasien dan kualitas hidup terkait kesehatan vs solifenacin 5 mg dan plasebo. Namun mereka tidak memisahkan efek pada pria dan wanita. Dalam penelitian lain, dimana 28% pasien adalah laki-laki, mirabegron secara signifikan meningkatkan jumlah pasien dalam melaporkan persepsi kondisi mereka dan kualitas hidup apakah termasuk pasien inkontinensia. Sebuah studi fase IV, dengan proporsi kecil subyek laki-laki, melaporkan penambahan mirabegron pada penderita dengan urgensi yang bertahan meskipun solifenacin dalam populasi Jepang. Dalam sebuah RCT yang mengevaluasi terapi tambahan dengan mirabegron untuk gejala OAB yang tersisa setelah pengobatan dengan tamsulosin 0,2 mg setiap hari pada pria dengan BPO, terapi kombinasi dikaitkan dengan peningkatan yang lebih besar pada skor gejala OAB, dalam bagian urgensi kemih dan frekuensi siang

hari serta penyimpanan sub-kategori dari IPSS, dan dalam indeks kualitas hidup dibandingkan dengan monoterapi dengan tamsulosin. Sebuah analisis prospektif dari lima puluh pria lanjut usia menunjukkan bahwa terapi tambahan mirabegron efektif untuk pasien yang memiliki gejala LUTS dan OAB yang tidak terkontrol dengan monoterapi α 1-blocker, tanpa menyebabkan efek negatif pada fungsi berkemih.

Tolerabilitas dan keamanan : Efek samping terkait pengobatan yang paling umum pada kelompok mirabegron adalah hipertensi, ISK, sakit kepala, dan nasofaringitis. Mirabegron dikontraindikasikan pada pasien dengan hipertensi berat yang tidak terkontrol (tekanan darah sistolik >180 mmHg atau tekanan darah diastolik >110 mmHg, atau keduanya. Tekanan darah harus diukur sebelum memulai perawatan dan dipantau secara teratur selama perawatan. Proporsi pasien dengan mulut kering dan konstipasi pada kelompok mirabegron terutama lebih rendah daripada yang dilaporkan dalam RCT agen OAB lain atau dari kontrol tolterodine aktif. Evaluasi parameter urodinamik pada pria dengan kombinasi BOO dan OAB menyimpulkan bahwa mirabegron tidak mempengaruhi parameter urodinamik pengosongan dibandingkan dengan plasebo dalam hal Q_{max} , tekanan detrusor pada aliran maksimum dan indeks kontraktilitas kandung kemih. Perubahan keseluruhan dalam PVR dengan mirabegron adalah kecil. Analisis yang dikumpulkan dari tiga percobaan masing-masing dua belas minggu dan satu tahun percobaan menunjukkan, pada pasien berusia >65 tahun, profil tolerabilitas yang lebih baik untuk mirabegron daripada antimuskarinik. Dalam studi delapan belas minggu dari 3.527 pasien (23% laki-laki), insidensi efek samping lebih tinggi pada kelompok

kombinasi (solifenacin 5 mg plus mirabegron 25 mg) (40%) dibandingkan kelompok mirabegron 25 mg saja (32%). Kejadian yang dicatat sebagai retensi urin rendah (<1%), tetapi dilaporkan sedikit lebih sering pada kelompok gabungan jika dibandingkan dengan kelompok monoterapi dan plasebo. Volume PVR sedikit meningkat pada kelompok kombinasi dibandingkan dengan solifenacin 5 mg, dan mirabegron monoterapi dan kelompok plasebo. Terapi kombinasi dengan solifenacin 5 mg plus mirabegron 25 mg dan solifenacin 5 mg plus mirabegron 50 mg memberikan peningkatan efikasi yang secara umum konsisten dengan efek aditif. Dalam analisis retrospektif dari kegigihan dan kepatuhan pada 21.996 pasien, di antaranya 30% adalah laki-laki, waktu median untuk penghentian secara signifikan lebih lama untuk mirabegron (169 hari) dibandingkan dengan tolterodine (56 hari) dan antimuskarinik lainnya (30-78 hari) ($p < 0,0001$). Tidak ada perbedaan statistik antara pria dan wanita. Data tentang keamanan terapi kombinasi pada dua belas bulan masih ditunggu dari percobaan SYNERGY II.

Pertimbangan praktis : Studi jangka panjang tentang kemanjuran dan keamanan mirabegron pada pria segala usia dengan LUTS belum tersedia. Studi tentang penggunaan mirabegron dalam kombinasi dengan agen farmakoterapi lainnya untuk LUTS pria sedang menunggu. Namun, interaksi farmakokinetik setelah penambahan mirabegron atau tamsulosin ke terapi tamsulosin atau mirabegron yang ada tidak menyebabkan perubahan yang relevan secara klinis dalam profil keamanan. Studi yang tersedia tentang mirabegron dalam kombinasi dengan antimuskarinik pada pasien OAB memiliki populasi studi yang

sebagian besar wanita, sementara uji coba lebih lanjut masih menunggu.

11.2.7 Terapi kombinasi

11.2.7.1. α 1-blocker + 5 α -reductase inhibitor

Mekanisme tindakan : Terapi kombinasi terdiri dari α 1-blocker dan 5-ARI. α 1-blocker menunjukkan efek klinis dalam beberapa jam atau hari, sedangkan 5-ARI perlu beberapa bulan untuk bekerja penuh secara klinis. Finasteride telah diuji dalam uji klinis dengan alfuzosin, doxazosin atau terazosin, dan dutasteride dengan tamsulosin.

Efikasi : Beberapa penelitian telah menyelidiki efektivitas terapi kombinasi terhadap α 1-blocker, 5-ARI atau plasebo saja. Studi awal dengan periode *follow-up* enam hingga dua belas bulan menunjukkan bahwa α 1-blocker lebih unggul daripada finasteride dalam pengurangan gejala, sedangkan terapi kombinasi kedua agen tidak lebih baik dari monoterapi α 1-blocker. Dalam studi dengan lengan plasebo, α 1-blocker secara konsisten lebih efektif daripada plasebo, namun tidak dengan finasteride. Data pada satu tahun dalam studi MTOPS menunjukkan hasil yang sama.

Data jangka panjang (4 tahun) dari MTOPS, dan studi CombAT menunjukkan bahwa pengobatan kombinasi lebih unggul daripada monoterapi untuk gejala dan Qmax, dan lebih unggul daripada α 1-blocker saja dalam mengurangi risiko AUR atau kebutuhan untuk operasi.

Studi CombAT menunjukkan bahwa pengobatan kombinasi lebih unggul daripada monoterapi mengenai gejala dan laju

aliran mulai dari bulan sembilan, dan lebih unggul dari α 1-blocker untuk AUR dan kebutuhan untuk operasi setelah delapan bulan. Dengan demikian, perbedaan dalam MTOPS dapat mencerminkan kriteria inklusi dan eksklusi yang berbeda dan karakteristik pasien awal.

Penghentian α 1-blocker setelah enam hingga sembilan bulan terapi kombinasi diselidiki dengan RCT dan uji coba *open-label* multisenter. Percobaan pertama mengevaluasi kombinasi tamsulosin dengan dutasteride dan dampak penghentian tamsulosin setelah enam bulan, hampir tiga perempat pasien melaporkan tidak ada gejala yang memburuk. Namun, pasien dengan gejala awal berat (IPSS >20) dapat mendapat manfaat dari terapi kombinasi yang lebih lama.

Percobaan terbaru mengevaluasi hasil gejala monoterapi finasteride pada tiga dan sembilan bulan setelah penghentian terapi kombinasi sembilan bulan. Perbaikan gejala saluran kemih bawah setelah terapi kombinasi bertahan pada tiga bulan dan sembilan bulan. Keterbatasan penelitian ini meliputi durasi penelitian yang singkat dan periode *follow-up* yang singkat setelah penghentian.

Baik dalam studi MTOPS dan CombAT, terapi kombinasi lebih unggul daripada monoterapi dalam mencegah perkembangan klinis sebagaimana didefinisikan oleh peningkatan IPSS setidaknya empat poin, AUR, ISK, inkontinensia, atau peningkatan kreatinin >50%. Studi MTOPS menemukan bahwa risiko perkembangan klinis jangka panjang

(terutama karena meningkatnya IPSS) berkurang sebesar 66% dengan terapi kombinasi vs plasebo dan pada tingkat yang lebih besar dibandingkan dengan monoterapi finasteride atau doxazosin (masing-masing 34% dan 39%). Selain itu, finasteride (sendiri atau dalam kombinasi), tetapi bukan doxazosin saja, secara signifikan mengurangi risiko AUR dan kebutuhan untuk operasi BPH selama penelitian empat tahun. Dalam penelitian CombAT, setelah empat tahun, terapi kombinasi mengurangi risiko relatif AUR sebesar 68%, operasi BPH sebesar 71%, dan penurunan gejala sebesar 41% dibandingkan dengan tamsulosin. Untuk mencegah satu kasus retensi urin dan/atau perawatan bedah, tiga belas pasien perlu diterapi selama empat tahun dengan terapi kombinasi dutasteride dan tamsulosin dibandingkan dengan monoterapi tamsulosin, sementara pengurangan risiko absolut (perbedaan risiko) adalah 7,7%.

Studi CONDUCT membandingkan kemanjuran dan keamanan kombinasi dosis tetap dari dutasteride dan tamsulosin dengan pendekatan WW dengan potensi inisiasi tamsulosin (pendekatan *step-up*) dalam RCT dua tahun dengan total 742 pasien. Pada kedua kelompok diberikan edukasi terperinci terkait gaya hidup. Kombinasi dosis tetap ini menghasilkan peningkatan yang cepat dan berkelanjutan pada pria dengan LUTS moderat dengan risiko progresi penyakit, perbedaan IPSS pada 24 bulan adalah 5,4 di kelompok aktif dan 3,6 di kelompok plasebo ($p < 0,001$). Selain itu, tamsulosin ditambah dutasteride secara signifikan mengurangi risiko relatif dari perkembangan

klinis (terutama ditandai dengan memburuknya gejala) sebesar 43,1% bila dibandingkan dengan WW, dengan pengurangan risiko absolut 11,3% .

Pengaruh variabel awal terhadap perubahan IPSS setelah terapi kombinasi dengan dutasteride plus tamsulosin atau monoterapi diuji berdasarkan hasil empat tahun dari studi CombAT. Terapi kombinasi memberikan peningkatan LUT yang konsisten dibandingkan tamsulosin di semua variabel dasar yang dianalisis pada 48 bulan.

Baru-baru ini, kombinasi 5 - ARI, finasteride, dan tadalafil 5 mg diuji dalam RCT skala besar dibandingkan dengan monoterapi finasteride. Penelitian ini mendukung konsep terapi kombinasi baru dan dijelaskan secara lebih rinci dalam bab tentang PDE5I.

Tolerabilitas dan keamanan : Telah dilaporkan beberapa efek samping untuk kedua kelas obat dengan pengobatan kombinasi. Efek samping yang diamati selama pengobatan kombinasi adalah efek khas dari $\alpha 1$ blocker dan 5-ARI. Frekuensi efek samping secara signifikan lebih tinggi untuk terapi kombinasi. Studi MTOPS menunjukkan bahwa kejadian efek samping terkait pengobatan lebih tinggi selama tahun pertama pengobatan kombinasi antara doxazosin dan finasteride. Sebuah meta-analisis yang mengukur dampak perawatan medis untuk LUTS/BPH pada fungsi ejakulasi, melaporkan bahwa terapi kombinasi dengan $\alpha 1$ -blocker dan 5-ARI menghasilkan peningkatan risiko EjD 3 kali lipat dibandingkan dengan masing-masing monoterapi.

Pertimbangan praktis : Dibandingkan dengan α 1-blocker atau 5-ARI monoterapi, terapi kombinasi menghasilkan peningkatan LUTS dan peningkatan Qmax yang lebih besar dan lebih unggul dalam pencegahan perkembangan penyakit. Namun, terapi kombinasi juga dikaitkan dengan tingkat efek samping yang lebih tinggi. Karena itu, terapi kombinasi harus diresepkan terutama pada pria yang memiliki LUTS sedang sampai berat dan berisiko mengalami progresi penyakit (volume prostat lebih tinggi, konsentrasi PSA lebih tinggi, usia lanjut, PVR lebih tinggi, Qmax lebih rendah). Terapi kombinasi hanya boleh digunakan ketika diberikan pengobatan jangka panjang (lebih dari dua belas bulan) dan pasien harus diberitahu tentang hal tersebut. Penghentian α 1-blocker setelah enam bulan dapat dipertimbangkan pada pria dengan LUTS sedang.

11.2.7.2 α 1-blocker + antagonis reseptor muskarinik

Mekanisme tindakan : Terapi kombinasi terdiri dari α 1 blocker bersama dengan anti muskarinik yang bertujuan sebagai antagonis α 1-adrenoceptor dan reseptor muskarinik. Belum semua kemungkinan kombinasi teruji dalam uji klinis.

Efikasi: Beberapa RCT dan studi prospektif menyelidiki terapi kombinasi, baik sebagai pengobatan awal pada pria dengan OAB dan diduga BPO ataupun sebagai sekuen pengobatan untuk gejala yang tidak berkurang saat menggunakan α 1-blocker, yang berlangsung selama empat hingga dua belas minggu. Satu percobaan menggunakan naftopidil α 1-blocker (tidak terdaftar di sebagian besar negara

Eropa) dengan dan tanpa antimuskarinik. Sebagian besar pria dengan LUTS gejala obstruksi dan iritasi perlu menambahkan antikolinergik setelah monoterapi α 1-blocker, terutama pasien dengan durasi gejala yang lebih lama, dan pria dengan gejala iritasi dan volume prostat yang kecil.

Pengobatan kombinasi lebih manjur dalam mengurangi urgensi, UUI, frekuensi berkemih, nokturia, atau IPSS dibandingkan dengan α 1-blocker atau plasebo saja, dan meningkatkan kualitas hidup. Perbaikan gejala lebih tinggi terlepas dari konsentrasi PSA, sedangkan tolterodine saja memperbaiki gejala terutama pada pria dengan serum PSA <1,3 ng/mL.

LUTS persisten selama pengobatan α 1-blocker dapat dikurangi dengan penggunaan tambahan antimuskarinik. Dua SR tentang efektivitas dan keamanan antimuskarinik pada pria mengemukakan bahwa pengobatan kombinasi memberikan manfaat yang signifikan [256, 257]. Dalam meta-analisis dari enam belas studi dengan 3.548 pasien BPH/OAB, pengobatan kombinasi awal α 1-blocker dengan obat antikolinergik memperbaiki gejala iritasi dan meningkatkan kualitas hidup dibandingkan dengan α 1-blocker monoterapi, tanpa menyebabkan penurunan signifikan fungsi berkemih [258]. Tidak ada perbedaan pada total IPSS dan Qmax antara kedua kelompok.

Efektivitas terapi terbukti terutama pada pria dengan LUTS gejala iritasi sedang hingga berat. Penggunaan terapi kombinasi

jangka panjang pada pasien yang menerima pengobatan hingga satu tahun dilaporkan menunjukkan respons simptomatis yang stabil, dengan insidensi AUR yang rendah. Pada pria dengan gejala iritatif sedang, gejala obstruksi dan PVR <150 mL, pengurangan gejala menggunakan terapi kombinasi dikaitkan dengan peningkatan kualitas hidup terkait kesehatan (HRQoL) pasien dibandingkan dengan plasebo dan monoterapi α 1-blocker.

Tolerabilitas dan keamanan : Efek samping dari kedua kelas obat terlihat dengan pengobatan kombinasi menggunakan α 1-blocker dan anti muskarinik. Efek samping yang paling umum adalah mulut kering. Beberapa efek samping (misal mulut kering atau kegagalan ejakulasi) dapat menunjukkan peningkatan kejadian yang tidak dapat dengan mudah dijelaskan dengan menjumlahkan kejadian dengan obat yang digunakan secara terpisah. Peningkatan PVR mungkin terlihat, tetapi biasanya tidak signifikan secara klinis, dan risiko AUR rendah hingga satu tahun pengobatan. Anti muskarinik tidak menyebabkan penurunan nyata dalam laju aliran maksimum yang digunakan bersama dengan α 1-blocker pada pria dengan gejala OAB.

Sebuah RCT baru-baru ini menyelidiki keamanan pada hal tekanan detrusor maksimum dan Qmax untuk solifenacin (6 mg atau 9 mg) dengan tamsulosin pada pria dengan LUTS dan BOO dibandingkan dengan plasebo. Terapi kombinasi tidak kalah dengan plasebo pada variabel urodinamik primer; sedangkan

dibandingkan dengan placebo, Qmax meningkat pada terapi kombinasi.

Pertimbangan praktis : Efek terapi kemungkinan mendasari efektivitas dan kualitas hidup menggunakan α 1-blocker dan anti muskarinik. Uji coba menggunakan titik akhir gejala iritatif, berdurasi pendek, dan hanya memasukkan laki-laki dengan volume PVR rendah pada awal penelitian. Oleh karena itu, pengukuran PVR dianjurkan selama pengobatan kombinasi.

Catatan : Semua pasien harus dikonseling tentang efek samping terkait pengobatan farmakologis untuk memilih pengobatan yang paling tepat untuk setiap pasien.

11.3 Terapi Operatif

Terlepas dari munculnya teknologi baru, TURP tetap menjadi landasan tatalaksana bedah LUTS/BPO selama lebih dari sembilan dekade. Penelitian klinis yang luas untuk alternatif yang lebih efektif dan lebih aman sering terhalang oleh keterbatasan metodologis, termasuk *follow-up* yang tidak memadai. Berdasarkan panduan yang ada, kerangka waktu yang menentukan *follow-up* jangka pendek, menengah dan panjang dari pasien yang dikirim ke perawatan bedah masing-masing adalah 12, 36 dan lebih dari 36 bulan. Klinisi harus memberitahu pasien bahwa RCT bedah jangka panjang jumlahnya masih kurang.

11.3.1 Reseksi Transurethral pada Prostat dan Insisi Transurethral Prostat

Mekanisme tindakan : Reseksi transurethral pada prostat mengangkat jaringan dari zona transisi kelenjar. Insisi transurethral

pada prostat melibatkan insisi outlet kandung kemih tanpa pengangkatan jaringan. Teknik ini dapat menggantikan TURP dalam kasus-kasus tertentu, terutama pada prostat berukuran <30 mL tanpa lobus tengah.

Khasiat : Dalam analisis terbaru dari 20 RCT kontemporer dengan *follow-up* maksimum lima tahun, TURP menghasilkan peningkatan Qmax rata-rata yang substansial (+162%), pengurangan signifikan dalam IPSS (-70%), skor kualitas hidup (-69%), dan PVR (-77%). Reseksi transurethral pada prostat memberikan hasil yang tahan lama seperti yang ditunjukkan oleh penelitian dengan *follow-up* 8-22 tahun. Tidak ada data serupa tentang durabilitas perawatan bedah lainnya untuk BPO. Satu studi dengan *follow-up* rata-rata tiga belas tahun melaporkan penurunan signifikan dan berkelanjutan pada sebagian besar gejala dan peningkatan parameter urodinamik. Kegagalan dikaitkan dengan DUA dibandingkan perkembangan BPO ulang.

Sebuah meta analisis data jangka pendek dan jangka panjang dari sepuluh RCT menemukan peningkatan LUTS yang serupa antara TUIP dan TURP, serta perbaikan yang lebih rendah tetapi tidak signifikan pada Qmax untuk TUIP. Dalam meta-analisis ini, batas atas ukuran prostat dilaporkan sebagai kriteria inklusi untuk delapan studi dengan <30 mL sebanyak lima dan <60 mL sebanyak tiga.

Operasi prostat kedua, biasanya re-TURP, telah dilaporkan secara konstan sekitar 1-2% pada peringkat tahunan. Sebuah ulasan yang menganalisis 29 RCT menemukan tingkat perawatan ulang sebesar 2,6% setelah *follow-up* rata-rata enam belas bulan. Dalam sebuah studi skala besar pada 20.671 pria, tingkat perawatan kembali keseluruhan

(re-TURP, urethrotomy dan insisi leher kandung kemih) masing-masing adalah 5,8%, 12,3%, dan 14,7%, masing-masing pada *follow-up* satu, lima, dan delapan tahun, dan masing-masing kejadian re-TURP adalah 2,9%, 5,8% dan 7,4%. Sebuah meta-analisis dari enam percobaan menunjukkan bahwa operasi ulang lebih sering terjadi setelah TUIP (18,4%) daripada setelah TURP (7,2%).

Tolerabilitas dan keamanan : Mortalitas dan morbiditas peri-operatif menurun dari waktu ke waktu, tetapi angka morbiditasnya tetap signifikan (masing-masing 0,1% dan 11,1%). Kemungkinan peningkatan kematian jangka panjang dibandingkan dengan operasi terbuka belum diverifikasi. Data dari 20.671 TURP dan 2.452 OP menunjukkan bahwa kematian prosedural jangka pendek dan jangka panjang adalah serupa (0,7% vs 0,9% pada 90 hari, 2,8% vs 2,7% pada satu tahun, 12,7% vs 11,8% pada lima tahun, 20% vs 20,9% pada delapan tahun) dan tingkat infark miokard delapan tahun adalah identik (4,8% vs 4,9%). Risiko sindrom TURP menurun menjadi <1,1%. Tidak ada kasus yang tercatat setelah TUIP.

Data dari 10.654 TURP melaporkan perdarahan yang membutuhkan transfusi 2,9%. Risiko setelah TUIP dapat diabaikan. Hasil yang serupa untuk komplikasi TURP dilaporkan oleh analisis RCT kontemporer menggunakan TURP sebagai pembanding : perdarahan yang membutuhkan transfusi 2% (0-9%), sindrom TUR 0,8% (0-5%), AUR 4,5% (0-13.3 %), retensi bekuan 4,9% (0-39%), dan ISK 4,1% (0-22%). Komplikasi jangka panjang terdiri dari inkontinensia urin (1,8% setelah TUIP vs 2,2% setelah TURP), retensi urin dan ISK, kontraksi leher kandung kemih (BNC) (4,7% setelah

TURP), striktur urethra (3,8% setelah TURP vs 4,1% setelah TUIP), ejakulasi retrograd (65,4% setelah TURP vs 18,2% setelah TUIP), dan ED (6,5% setelah TURP).

Pertimbangan praktis : Reseksi transurethral dari prostat dan TUIP adalah tatalaksana yang efektif untuk LUTS sedang sampai berat sekunder akibat BPO. Pilihan harus didasarkan terutama pada volume prostat (masing-masing <30 mL dan 30-80 mL yang sesuai untuk TUIP dan TURP). Tidak ada penelitian tentang nilai *cut-off* optimal, tetapi tingkat komplikasi meningkat sesuai ukuran prostat. Batas atas untuk TURP disarankan 80 mL (berdasarkan pendapat ahli, dengan asumsi bahwa batas ini tergantung pada pengalaman ahli bedah, kecepatan reseksi, dan pilihan ukuran *resectoscope*).

11.3.2 Modifikasi TURP : TURP bipolar

Mekanisme aksi : Bipolar TURP (B-TURP) mengatasi keterbatasan utama TURP monopolar (M-TURP) dengan memungkinkan kinerja dalam normal saline. Berlawanan dengan M-TURP, dalam sistem B-TURP, energi tidak bergerak melalui tubuh untuk mencapai bantalan kulit. Sirkuit bipolar diselesaikan secara lokal; energi terbatas antara kutub aktif (*resectionloop*) dan kutub pasif yang terletak di ujung (sistem bipolar "*true*") atau selubung *resectoscope* (sistem bipolar "*quasi*"). Pengangkatan jaringan prostat identik dengan M-TURP; namun B-TURP membutuhkan lebih sedikit energi/voltase karena jumlah interpolasi yang lebih kecil. Energi dari loop ditransmisikan ke larutan garam, menghasilkan eksitasi ion natrium untuk membentuk plasma; molekul kemudian dengan mudah dibelah di bawah tegangan yang relatif rendah memungkinkan reseksi. Selama koagulasi, panas

menghilang di dalam dinding pembuluh, menciptakan koagulum penyegelan dan penyusutan kolagen. Tersedia berbagai perangkat bipolar yang berbeda dalam cara penghantaran aliran arus.

Efikasi : Bipolar TURP adalah alternatif M-TURP yang paling banyak diteliti dan diselidiki secara menyeluruh. Telah dilaporkan hasil dari 56 RCT, di mana sekitar setengahnya telah dikumpulkan dalam meta-analisis berbasis RCT. Hasil pengumpulan awal menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang relevan secara klinis dalam efektivitas jangka pendek (IPSS, skor kualitas hidup dan Qmax). Meta-analisis selanjutnya mendukung kesimpulan ini, meskipun kualitas uji coba secara umum buruk. Data dari RCT dengan *follow-up* jangka menengah hingga panjang (hingga 60 bulan) tidak menunjukkan perbedaan dalam parameter efikasi.

Sebuah meta - analisis dilakukan untuk mengevaluasi kuasi-bipolar reseksi transurethral dalam larutan saline (TURis, Olympus Medical) sistem vs M-TURP, sepuluh RCT unik (1.870 pasien) dimasukkan. Disimpulkan bahwa TURis memiliki kemanjuran yang setara dengan M-TURP.

Tolerabilitas dan keamanan : Hasil pengumpulan awal menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan dalam tingkat striktur urethra/BNC jangka pendek, tetapi B-TURP lebih disukai karena profil keamanan perioperatif yang lebih menguntungkan (eliminasi sindrom TUR; tingkat retensi bekuan darah/transfusi darah lebih rendah; irigasi yang lebih pendek, kateterisasi, dan kemungkinan waktu rawat inap). Meta-analisis selanjutnya mendukung kesimpulan ini. Namun, kualitas uji coba relatif buruk dan *follow-up* yang terbatas dapat menyebabkan

pelaporan komplikasi yang terlambat, seperti striktur urethra/BNC. Data dari RCT individu dengan *follow-up* jangka menengah hingga jangka panjang (hingga 60 bulan), tidak menunjukkan perbedaan dalam striktur urethra/tingkat BNC. Namun, dalam RCT baru-baru ini, tingkat striktur yang lebih tinggi secara signifikan (striktur urethra+BNC) terdeteksi untuk pertama kalinya dalam kelompok B-TURP. Dalam percobaan ini, 136 pasien diacak 1:1 untuk kelompok B-TURP (TURis) atau M-TURP dan ditindaklanjuti selama 36 bulan. Titik akhir primer adalah keamanan, termasuk komplikasi jangka panjang seperti striktur (striktur urethra+BNC). Terdeteksi adanya perbedaan signifikan pada angka striktur yang mendukung M-TURP (6,6% vs 19,0%). Ketika pasien dikelompokkan berdasarkan volume prostat, tidak ada perbedaan yang terdeteksi pada tingkat striktur antara kelompok pada mereka yang memiliki volume prostat hingga 70 mL (TURis 3/40 [7,5%] vs M-TURP : 3/39 [7,7] %); $p=1,00$). Namun, pada pasien dengan volume prostat >70 mL, tingkat striktur yang secara signifikan lebih tinggi terlihat pada mereka yang dikirim ke TURis (9/23 [39,1] vs 1/22 [4,6%]; $p = 0,01$). Selanjutnya, pada RCT lain, angka BNC secara signifikan lebih tinggi (tetapi bukan striktur urethra) terdeteksi untuk pertama kalinya dalam kelompok B-TURP [301]. Dalam percobaan ini, 137 pasien diacak 1:1 untuk B-TURP (dilakukan dengan sistem bipolar "true" [Gyrus PK Super Pulse, Olympus Medical]) atau kelompok M-TURP dan ditindaklanjuti hingga dua belas bulan. Terdeteksi adanya perbedaan signifikan pada tingkat BNC yang mendukung M-TURP (0,0% vs 8,5%; $p=0,02$), memperkuat hubungan potensial yang sebelumnya diungkapkan dari pembentukan BNC dengan aktivitas

listrik yang sangat terfokus dari sistem bipolar “*true*” pada level prostat dan dengan demikian, dekat dengan leher kandung kemih.

Sebuah RCT menggunakan domain fungsi ereksi IIEF (IIEF-ED) menunjukkan bahwa M-TURP dan B-TURP memiliki efek yang sama pada fungsi ereksi. Evaluasi komparatif efek pada fungsi seksual secara keseluruhan, dikuantifikasi dengan IIEF-15, tidak menunjukkan perbedaan antara B-TURP dan M-TURP pada dua belas bulan masa *follow-up* (ereksi, fungsi orgasmik, hasrat seksual, kepuasan hubungan seksual, kepuasan keseluruhan).

Meta-analisis berbasis RCT telah menunjukkan bahwa TURis mengurangi risiko sindrom TUR dan kebutuhan transfusi darah dibandingkan dengan M-TURP. Disimpulkan bahwa TURis dikaitkan dengan peningkatan keamanan perioperatif, menghilangkan risiko sindrom TUR (RR : 0,18; 95% CI, 0,05-0,61; $p = 0,006$), mengurangi risiko transfusi darah/retensi bekuan darah (masing-masing RR : 0,34; 95% CI, 0,18-0,61; $p = 0,0003$ dan 0,43; 95% CI, 0,22-0,86; $p = 0,0161$), dan rawat inap (MD : 0,56 d; 95% CI, 0,77 - 0,35; $p < 0,0001$). Tidak ada perbedaan signifikan yang terdeteksi pada angka striktur urethra.

Pertimbangan praktis : Bipolar - TURP menawarkan alternatif yang menarik untuk M - TURP pada pasien dengan LUTS sedang sampai berat sekunder akibat BPO, dengan efektivitas yang serupa tetapi morbiditas peri-operatif yang lebih rendah. Durasi perbaikan dengan B-TURP di dokumentasikan dalam sejumlah RCT dengan *follow-up* jangka menengah. Hasil jangka panjang (hingga lima tahun) untuk B-TURP menunjukkan bahwa keamanan dan kemanjuran sebanding

dengan M-TURP. Pilihan B-TURP harus didasarkan pada ketersediaan peralatan, pengalaman ahli bedah, dan preferensi pasien.

11.3.3 Modifikasi B-TURP : Penguapan Transurethral Bipolar pada Prostat

Mekanisme tindakan : Penguapan transurethral bipolar prostat (B-TUVP) diperkenalkan pada akhir 1990-an oleh Gyrus ACMI (B-TUVP "plasma kinetik"). Teknik ini berasal dari B-TURP plasma kinetik dan menggunakan elektroda bipolar dan generator frekuensi tinggi untuk menciptakan efek plasma yang mampu menguapkan jaringan prostat. Setelah ini, beberapa perusahaan menghasilkan B-TUVP sistem lengkap, yang terdiri dari generator frekuensi tinggi, *resectoscopes* dan elektroda berdesain unik. Kontak jaringan langsung yang minimal (kontak dekat; teknik melayang) dan produksi panas, mengikuti generasi denyut elektrik awal, elektroda bipolar menghasilkan medan plasma konstan (lapisan tipis partikel yang sangat terionisasi; plasma korona), yang memungkinkannya untuk meluncur pada jaringan dan menguapkan lapisan sel-sel prostat terbatas tanpa mempengaruhi jaringan di bawahnya sementara mencapai hemostasis, akhirnya meninggalkan rongga seperti TURP [305]. Perbedaan yang jelas antara B-TUVP dan leluhurnya (TUVP monopolar) adalah bahwa B-TUVP menampilkan zona koagulasi yang lebih tipis (<2 mm), dibandingkan dengan zona yang tidak proporsional dari yang dibuat oleh TUVP monopolar (hingga 10 mm) yang berpotensi menyebabkan sebagian besar efek samping iritasi dan stres inkontinensia urin.

Efikasi : B-TUVP telah dievaluasi sebagai alternatif TURP untuk mengobati LUTS sedang sampai berat di tiga belas RCT hingga saat

ini, termasuk total 1.244 pria dengan ukuran prostat <80 mL. RCT awal mengevaluasi sistem B-TUVP plasmakinetik; namun, selama dekade terakhir, hanya sistem B-TUVP "plasma" dengan elektroda "mirip jamur atau tombol" (Olympus, Medical) yang telah dievaluasi. Hasil telah dikumpulkan dalam tiga meta-analisis berbasis RCT dan sintesis naratif telah dibuat dalam dua SR. *Follow-up* di sebagian besar RCT adalah dua belas bulan. *Follow-up* terpanjang adalah 36 bulan dalam RCT kecil (n = 40) dan delapan belas bulan dalam RCT berikutnya (n = 340); masing-masing mengevaluasi plasmakinetik dan plasma B-TUVP.

Hasil pengumpulan awal menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam efektivitas jangka pendek (IPSS, skor kualitas hidup, Qmax dan PVR) antara B-TUVP plasmakinetik dan TURP. Namun, profil efikasi awal yang menjanjikan dari sebelumnya dapat dikompromikan oleh hasil klinis yang lebih rendah (IPSS, Qmax, tingkat re-intervensi) pada jangka menengah. RCT yang lebih besar dengan *follow-up* yang lebih lama diperlukan untuk menarik kesimpulan yang pasti. Sebuah SR dari tujuh RCT yang membandingkan plasmakinetik dan plasma B-TUVP dengan TURP menyimpulkan bahwa hasil fungsional B-TUVP dan TURP tidak berbeda. RCT yang disertakan dinilai berkualitas buruk, menyoroti fakta bahwa sebagian besar data berasal dari satu lembaga. SR yang sama dari delapan RCT membandingkan kedua teknik B-TUVP dengan TURP, menyimpulkan bahwa tidak terdapat cukup data konsisten yang cocok untuk meta-analisis yang ada; bahwa hasil fungsional utama bersifat kontradiktif; dan bahwa heterogenitas RCT, teknik yang tidak

standar dan keterbatasan metodologi tidak memungkinkan kesimpulan yang tegas. Baru-baru ini sebuah meta-analisis tambahan dari enam RCT yang secara khusus mengevaluasi plasma B-TUVP vs TURP, menyimpulkan bahwa kedua teknik menghasilkan perbaikan LUTS yang sama.

Tolerabilitas dan keamanan : Hasil pengumpulan awal menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik secara kolektif untuk komplikasi intra-operatif dan jangka pendek antara B-TUVP plasma kinetik dan TURP, tetapi komplikasi peri-operatif secara signifikan lebih sedikit setelah B-TUVP. Namun, hasil analisis statistik yang membandingkan tingkat komplikasi spesifik yang dikumpulkan tidak langsung dilaporkan dalam meta-analisis ini. Hasil keamanan jangka menengah (striktur urethra, ED, dan ejakulasi retrograd) juga telah dilaporkan serupa, tetapi RCT yang lebih besar dengan *follow-up* yang lebih lama diperlukan untuk mendapatkan kesimpulan yang pasti. Sebuah SR dari tujuh RCT membandingkan B-TUVP plasmakinetik dan B-TUVP plasma dengan TURP menyimpulkan bahwa sebagian besar RCT menyarankan efisiensi hemostatik yang lebih baik untuk B-TUVP, menghasilkan kateterisasi (42,5 vs 77,5 jam) dan waktu rawat inap (3,1 vs 4,4 hari) yang lebih pendek; namun, karena kualitas RCT yang buruk dan fakta bahwa sebagian besar data berasal dari satu lembaga, B-TUVP mungkin tidak direkomendasikan sebagai alternatif TURP dalam praktik sehari-hari. SR yang sama dari delapan RCT membandingkan kedua teknik B-TUVP dengan TURP menyimpulkan bahwa tidak terdapat cukup data konsisten yang cocok untuk meta-analisis; dan bahwa

heterogenitas RCT, teknik yang tidak standar dan keterbatasan metodologi tidak memungkinkan kesimpulan yang tegas. Baru-baru ini meta-analisis tambahan dari enam RCT secara khusus mengevaluasi plasma B-TUVP vs TURP, menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua teknik dalam komplikasi keseluruhan dan angka transfusi. Namun, perbedaan yang signifikan secara statistik terdeteksi secara kolektif pada angka komplikasi mayor (Clavien 3, 4; termasuk striktururethra, perdarahan hebat yang memerlukan operasi ulang dan inkontinensia urin) dan durasi kateterisasi yang mendukung B-TUVP plasma.

Pertimbangan praktis : B-TUVP dan TURP memiliki kemanjuran jangka pendek yang serupa. B-TUVP plasmakinetik memiliki profil perioperatif yang menguntungkan, keamanan jangka menengah yang serupa tetapi kemanjuran jangka menengah yang lebih rendah dibandingkan dengan TURP. Plasma B-TUVP memiliki morbiditas mayor jangka pendek yang lebih rendah dibandingkan dengan TURP. Percobaan terkontrol secara acak dengan kualitas lebih tinggi, RCT multisenter, dan periode follow-up yang lebih lama diperlukan untuk mengevaluasi B-TUVP dibandingkan dengan TURP.

11.3.4 Open Prostatektomi

Mekanisme tindakan : Open prostatektomi (OP) adalah tatalaksana pembedahan tertua untuk LUTS sedang-berat sekunder BPO. Adenoma obstruktif dienukleasi menggunakan jari telunjuk, mendekat dari dalam kandung kemih (prosedur Freyer) atau melalui kapsul prostat anterior (prosedur Millin). Prosedur ini digunakan untuk kelenjar yang membesar secara substansial (>80-100 mL).

Efikasi : Beberapa RCT menunjukkan bahwa enukleasi laser holmium pada prostat (HoLEP), penguapan fotoselektif pada prostat (PVP) dan yang terbaru, enukleasi prostat menggunakan sirkuit bipolar mengarah pada hasil yang serupa dibandingkan dengan OP pada pria dengan kelenjar besar dengan tingkat komplikasi secara signifikan lebih rendah. Prostatektomi terbuka mengurangi LUTS sebesar 63-86% (12,5-23,3 poin IPSS), meningkatkan skor kualitas hidup 60-87%, meningkatkan rata-rata Qmax sebesar 375% (+16,5-20,2 mL/s), dan mengurangi PVR sebesar 86-98%. Kemanjuran dipertahankan hingga enam tahun.

Dua meta-analisis berbasis RCT mengevaluasi efikasi keseluruhan dari enukleasi endoskopik prostat (EEP) vs OP untuk merawat pasien dengan kelenjar besar. Studi yang lebih besar termasuk RCT yang melibatkan 758 pasien. Lima RCT membandingkan OP dengan HoLEP dan empat RCT membandingkan OP dengan EEP menggunakan sirkuit bipolar. Prostatektomi terbuka dilakukan melalui pendekatan transvesikal di semua RCT. Pada follow-up bulan ke-3, 6, 12 dan 24, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam Qmax antara EEP dan OP. Skor residual pasca berkemih, PSA, IPSS dan QoL juga menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada 1, 3, 6 dan 12 bulan. Selain itu, IIEF juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada 3, 6 dan 12 bulan. Disimpulkan bahwa EEP tampaknya menjadi pilihan tatalaksana invasif minimal yang efektif untuk mengobati prostat besar.

Tolerabilitas dan keamanan : Mortalitas prostatektomi terbuka telah menurun secara signifikan selama dua dekade terakhir (<0,25%). Perkiraan tingkat transfusi adalah sekitar 7-14%. Komplikasi jangka

panjang meliputi inkontinensia urin transien (hingga 10%), BNC dan striktur urethra (sekitar 6%).

Dua meta-analisis berbasis RCT baru-baru ini mengevaluasi keamanan keseluruhan EEP vs OP untuk merawat pasien dengan kelenjar besar. Waktu operasi secara signifikan lebih lama untuk EEP, karena waktu operasi yang secara signifikan lebih lama diperlukan untuk HoLEP (tidak ada perbedaan yang terdeteksi antara OP dan EEP menggunakan sirkuit bipolar). Waktu kateterisasi dan rawat inap secara signifikan lebih pendek dengan EEP sementara IIEF-5 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara OP dan EEP pada dua belas bulan. Enukleasi endoskopik pada prostat juga dikaitkan dengan lebih sedikit transfusi darah tetapi tidak ada perbedaan signifikan mengenai komplikasi lain. Disimpulkan bahwa EEP tampaknya menjadi pilihan terapi invasif minimal untuk mengobati prostat besar.

Pertimbangan praktis : Prostatektomi terbuka adalah metode bedah yang paling invasif, tetapi merupakan prosedur yang efektif dan tahan lama untuk pengobatan LUTS/BPO. Teknik enukleasi endoskopik membutuhkan pengalaman dan keterampilan endoskopi yang relevan. Dengan tidak adanya armamentarium endorologis termasuk laser holmium atau sistem bipolar, OP adalah perawatan bedah pilihan untuk pria dengan prostat >80 mL.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guyatt, G. H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
2. Guyatt, G. H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631>
3. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
4. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413>
5. Abrams, P., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 167.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857671>
6. Martin, S. A., et al. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol*, 2011. 29: 179.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20963421>
7. Société Internationale d’Urologie (SIU), Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS., Chapple C. & Abrams P., Editors. 2013.
[https://www.siuurology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20\(LUTS\).pdf](https://www.siuurology.org/themes/web/assets/files/ICUD/pdf/Male%20Lower%20Urinary%20Tract%20Symptoms%20(LUTS).pdf)

8. Kupelian, V., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med*, 2006. 166: 2381.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130393>
9. Agarwal, A., et al. What is the most bother some lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women. *Eur Urol*, 2014. 65: 1211.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24486308>
10. De Ridder, D., et al. Urgency and other lower urinary tract symptoms in men aged \geq 40 years: a Belgian epidemiological survey using the ICIQ-MLUTS questionnaire. *Int J Clin Pract*, 2015. 69: 358.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25648652>
11. Taub, D. A., et al. The economics of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in the United States. *Curr Urol Rep*, 2006. 7: 272.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16930498>
12. Gacci, M., et al. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2015. 115: 24.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24602293>
13. Gacci, M., et al. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 70: 788.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27451136>
14. Kogan, M. I., et al. Epidemiology and impact of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: results of the EPIC survey in Russia, Czech Republic, and Turkey. *Curr Med Res Opin*, 2014. 30: 2119.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24932562>
15. Chapple, C. R., et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol*, 2008. 54: 563.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423969>
16. Ficarra, V., et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. *Curr Urol Rep*, 2014. 15: 463.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25312251>
17. He, Q., et al. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translation allinks. *Prostat Cancer Prostatic Dis*, 2016. 19: 7.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26391088>

18. Drake, M. J. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013. *Neurourol Urodyn*, 2014. 33: 622.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24838519>
19. Novara, G., et al. Critical Review of Panduan kliniss for BPH Diagnosis and Treatment Strategy. *Eur Urol Suppl* 2006. 4: 418.
[https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056\(06\)00012-1/fulltext](https://www.eusupplements.europeanurology.com/article/S1569-9056(06)00012-1/fulltext)
20. Mc Vary, K. T., et al. Update on AUA panduan klinis on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2011. 185: 1793.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420124>
21. Bosch, J., et al. Etiology, Patient Assessment and Predicting Outcome from Therapy. *International Consultation on Urological Diseases Male LUTS Panduan klinis* 2013.
22. Martin, R.M., et al. Lower urinary tract symptoms and risk of prostat cancer: the HUNT 2 Cohort, Norway. *Int J Cancer*, 2008. 123: 1924.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18661522>
23. Young, J. M., et al. Are men with lower urinary tract symptom satin creased risk of prostat cancer? A systematic review and critique of the available evidence. *BJU Int*, 2000. 85: 1037.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10848691>
24. De Nunzio, C., et al. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 352.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191671>
25. Barqawi, A.B., et al. Methods of developing UWIN, themodified American Urological Association symptom score. *J Urol*, 2011. 186: 940.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791346>
26. Barry, M. J., et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*, 1992.148: 1549.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1279218>
27. Donovan, J. L., et al. Scoring the short form ICS male SF questionnaire. *International Continence Society. J Urol*, 2000. 164: 1948.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11061889>

28. Epstein, R. S., et al. Validation of a new quality of life questionnaire for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Epidemiol*, 1992. 45: 1431.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1281223>
29. Homma, Y., et al. Symptom assessment tool for over active bladder syndrome-overactive bladder symptom score. *Urology*, 2006. 68: 318.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904444>
30. Schou, J., et al. The value of a new symptom score (DAN-PSS) in diagnosis of urodynamic infra vesical obstruction in BPH. *Scand J Urol Nephrol*, 1993. 27: 489.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512747>
31. Homma, Y., et al. Core Lower Urinary Tract Symptom score (CLSS) questionnaire: a reliable tool in the overall assessment of lower urinary tract symptoms. *Int J Urol*, 2008. 15: 816.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657204>
32. D'Silva, K. A., et al. Does this man with lower urinary tract symptoms have bladder outlet obstruction?: The Rational Clinical Examination: a systematic review. *JAMA*, 2014. 312: 535.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25096693>
33. Bryan, N. P., et al. Frequency volume charts in the assessment and evaluation of treatment: how should we use them? *Eur Urol*, 2004. 46: 636.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15474275>
34. Gisolf, K. W., et al. Analysis and reliability of data from 24-hour frequency-volume charts in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2000. 38: 45.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859441>
35. Cornu, J. N., et al. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management--a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2012. 62: 877.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22840350>
36. Weiss, J. P. Nocturia: "do the math". *J Urol*, 2006. 175: S16.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415907>
37. Weiss, J. P., et al. Nocturia Think Tank: focus on nocturnal polyuria: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 330.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415907>

38. Vaughan, C. P., et al. Military exposure and urinary incontinence among American men. *J Urol*, 2014. 191: 125.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871759>
39. Bright, E., et al. Urinary diaries: evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 348.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21284023>
40. Yap, T. L., et al. A systematic review of the reliability of frequency-volume charts in urological research and its implications for the optimum chart duration. *BJU Int*, 2007. 99: 9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956355>
41. Weissfeld, J. L., et al. Quality control of cancer screening examination procedures in the Prostat, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials*, 2000. 21: 390s.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11189690>
42. Roehrborn, C.G. Accurate determination of prostat size via digital rectal examination and transrectal ultrasound. *Urology*, 1998. 51: 19.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377314>
43. Roehrborn, C. G., et al. Inter examiner reliability and validity of a three-dimensional model assess prostat volume by digital rectal examination. *Urology*, 2001. 57: 1087.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11377314>
44. Bosch, J. L., et al. Validity of digital rectal examination and serum prostat specific antigen in the estimation of prostat volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. *Eur Urol*, 2004. 46: 753.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548443>
45. Burger, M., et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Non-muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2013. 63: 36.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981672>
46. Grabe, M., et al. Panduan klinis on Urological Infections. European Association of Urology 2013.
<http://uroweb.org/panduanklinis/urologicalinfections/?type=archive>
47. Palou, J., et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urothelial carcinoma of the prostat. *Eur Urol*, 2013. 63: 81.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22938869>

48. Roupret, M., et al. European panduan kliniss on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur Urol*, 2013. 63: 1059.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23540953>
49. Roehrborn, C. G., et al. Panduan kliniss for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international over view. *Urology*, 2001. 58: 642.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711329>
50. Abrams, P., et al. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in oldermen. *J Urol*, 2013. 189: S93.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234640>
51. European urinalysis panduan kliniss. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2000. 231: 1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12647764>
52. Khasriya, R., et al. The in adequacy of urinary dip stick and microscopy as surrogate markers of urinary tract infection in urological out patients with lower urinary tract symptoms without acute frequency and dysuria. *J Urol*, 2010. 183: 1843.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20303096>
53. Roehrborn, C. G., et al. Serum prostat-specific antigen as a predictor of prostat volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1999. 53: 581.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096388>
54. Bohnen, A. M., et al. Serum prostat-specific antigen as a predictor of prostat volume in the community: the Krimpen study. *Eur Urol*, 2007. 51: 1645.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17320271>
55. Kayikci, A., et al. Freeprostat-specific antigen is a better tool than total prostat-specific antigen at predicting prostat volume in patients with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 2012. 80: 1088.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107399>
56. Morote, J., et al. Prediction of prostat volume based on total and free serum prostat - specific antigen: is it reliable? *Eur Urol*, 2000. 38: 91.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859448>
57. Mottet, N., et al., EAU Panduan kliniss on Prostat Cancer. In: EAU Panduan kliniss, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
http://uroweb.org/panduan_klinis/prostat-cancer/

58. Roehrborn, C. G., et al. Serum prostat specific antigen is a strong predictor of future prostat growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *J Urol*, 2000. 163: 13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604304>
59. Roehrborn, C. G., et al. Serum prostat-specific antigen and prostat volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology*, 1999. 54: 662.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510925>
60. Djavan, B., et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology*, 2004. 64: 1144.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596187>
61. Mc Connell, J.D., et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 2003. 349: 2387.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>
62. Roehrborn, C. G. Alfuzosin 10 mg once daily prevents over all clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int*, 2006. 97: 734.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16536764>
63. Jacobsen, S. J., et al. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the Olmsted County study of urinary symptoms and health status. *J Urol*, 1999. 162: 1301.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10492184>
64. Lim, K. B., et al. Comparison of intravesical prostatic protrusion, prostat volume and serum prostatic-specific antigen in the evaluation of bladder outlet obstruction. *Int J Urol*, 2006. 13: 1509.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118026>
65. Meigs, J. B., et al. Risk factors for clinical benign prostatic hyperplasia in a community-based population of healthy agingmen. *J Clin Epidemiol*, 2001. 54: 935.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520654>
66. Gerber, G. S., et al. Serum creatinin emeasurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1997. 49: 697.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9145973>

67. Oelke, M., et al. Can we identify men who will have complications from benign prostatic obstruction (BPO)? ICI-RS 2011. *Neuro urol Urodyn*, 2012. 31: 322.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22415947>
68. Comiter, C. V., et al. Urodynamic risk factors for renal dysfunction in men with obstructive and non obstructive voiding dysfunction. *J Urol*, 1997. 158: 181.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186351>
69. Koch, W. F., et al. The out come of renal ultrasound in the assessment of 556 consecutive patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1996. 155: 186.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490828>
70. Rule, A. D., et al. The association between benign prostatic hyperplasia and chronic kidney disease in community-dwelling men. *Kidney Int*, 2005. 67: 2376.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15882282>
71. Hong, S. K., et al. Chronic kidney disease among men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 2010. 105: 1424.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874305>
72. Lee, J. H., et al. Relationship of estimated glomerular filtration rate with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia measures in middle-aged men with moderate to severe lower urinary tract symptoms. *Urology*, 2013. 82: 1381.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24063940>
73. Mebust, W. K., et al. Trans urethral prostatectomy: immediate and post operative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol*, 1989. 141: 243.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2643719>
74. Rule, A. D., et al. Longitudinal changes in post-void residual and voided volume among community dwellingmen. *J Urol*, 2005. 174: 1317.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145411>
75. Sullivan, M. P., et al. Detrusor contractility and compliance characteristics in adult male patients with obstructive and non obstructive voiding dysfunction. *J Urol*, 1996. 155: 1995.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618307>
76. Oelke, M., et al. Diagnostic accuracy of non invasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetri, post void residual urine, and prostat volume. *Eur Urol*, 2007. 52: 827.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207910>

77. Mochtar, C. A., etal. Post-void residual urine volume is not a good predictor of the need for invasive therapy among patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2006. 175: 213.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406914>
78. Jorgensen, J. B., etal. Age-related variation in urinary flow variables and flow curve patterns in elderly males. *Br J Urol*, 1992. 69: 265.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1373664>
79. Kranske, R., etal. Causes for variability in repeated pressure-flow measurements. *Urology*, 2003. 61: 930.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736007>
80. Reynard, J. M., etal. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetri, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *Br J Urol*, 1998. 82: 619.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9839573>
81. Idzenga, T., etal. Accuracy of maximum flow rate for diagnosing bladder outlet obstruction can be estimated from the ICS nomogram. *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 97.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17600368>
82. Siroky, M. B., etal. The flow rate nomogram: I. Development. *J Urol*, 1979. 122: 665.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/159366>
83. Siroky, M. B., etal. The flowrate nomogram: II. Clinical correlation. *J Urol*, 1980. 123: 208.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7354519>
84. Grossfeld, G. D., etal. Benign prostatic hyperplasia: clinical overview and value of diagnostic imaging. *Radiol Clin North Am*, 2000. 38: 31.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10664665>
85. Thorpe, A., etal. Benign prostatic hyperplasia. *Lancet*, 2003. 361: 1359.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711484>
86. Wilkinson, A. G., etal. Is pre-operative imaging of the urinary tract worth while in the assessment of prostatism? *Br J Urol*, 1992. 70: 53.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1379105>
87. Loch, A. C., etal. Technical and anatomical essentials for transrectal ultrasound of the prostat. *World J Urol*, 2007. 25: 361.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701043>

88. Stravodimos, K. G., et al. TRUS versus transabdominal ultrasound as a predictor of enucleated adenoma weight in patients with BPH: a tool for standard preoperative work-up? *Int Urol Nephrol*, 2009. 41: 767.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350408>
89. Shoukry, I., et al. Role of uroflowmetri in the assessment of lower urinary tract obstruction in adult males. *Br J Urol*, 1975. 47: 559.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1191927>
90. Anikwe, R. M. Correlations between clinical findings and urinary flowrate in benign prostatic hypertrophy. *Int Surg*, 1976. 61: 392.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/61184>
91. el Din, K. E., et al. The correlation between bladder outlet obstruction and lower urinary tract symptoms as measured by the international prostat symptom score. *J Urol*, 1996. 156: 1020.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583551>
92. Oelke, M., et al. Age and bladder outlet obstruction are independently associated with detrusor overactivity in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2008. 54: 419.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325657>
93. Oh, M. M., et al. Is there a correlation between the presence of idiopathic detrusor overactivity and the degree of bladder outlet obstruction? *Urology*, 2011. 77: 167.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934743>
94. Jeong, S. J., et al. Prevalence and Clinical Features of Detrusor Under activity among Elderly with Lower Urinary Tract Symptoms: A Comparison between Men and Women. *Korean J Urol*, 2012. 53: 342.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22670194>
95. Thomas, A. W., et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor under activity on the outcome after transurethral resection of the prostat with a minimum 10-year urodinamik follow-up. *BJU Int*, 2004. 93: 745.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15049984>
96. Al-Hayek, S., et al. Natural history of detrusor contractility--minimum ten-year urodinamik follow-up in men with bladder outlet obstruction and those with detrusor. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 2004: 101.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545204>

97. Thomas, A. W., et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic follow up of transurethral resection of prostatic adenoma for bladder outlet obstruction. *J Urol*, 2005. 174: 1887.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16217330>
98. Clement, K. D., et al. Invasive urodynamic studies for the management of lower urinary tract symptoms (LUTS) in men with voiding dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD011179.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25918922>
99. Blok, B., et al. EAU Panduan klinis on Neuro-urology. In: EAU Panduan klinis, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19403235>
100. Kojima, M., et al. Correlation of presumed circle area ratio with infravesical obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 1997. 50: 548.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338730>
101. Chia, S. J., et al. Correlation of intravesical prostatic protrusion with bladder outlet obstruction. *BJU Int*, 2003. 91: 371.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12603417>
102. Keqin, Z., et al. Clinical significance of intravesical prostatic protrusion in patients with benign prostatic enlargement. *Urology*, 2007. 70: 1096.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158025>
103. Mariappan, P., et al. Intravesical prostatic protrusion is better than prostatic volume in predicting the outcome of trial without catheter in white men presenting with acute urinary retention: a prospective clinical study. *J Urol*, 2007. 178: 573.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570437>
104. Tan, Y. H., et al. Intravesical prostatic protrusion predicts the outcome of a trial without catheter following acute urine retention. *J Urol*, 2003. 170: 2339.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634410>
105. Arnolds, M., et al. Positioning invasive versus non invasive urodynamics in the assessment of bladder outlet obstruction. *Curr Opin Urol*, 2009. 19: 55.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19057217>
106. Manieri, C., et al. The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. *J Urol*, 1998. 159: 761.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474143>

107. Kessler, T. M., etal. Ultrasound assessment of detrusor thickness in men-can it predict bladder outlet obstruction and replace pressure flow study? J Urol, 2006. 175: 2170.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697831>
108. Blatt, A. H., etal. Ultrasound measurement of bladder wall thickness in the assessment of voiding dysfunction. J Urol, 2008. 179: 2275.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423703>
109. Oelke, M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on non invasive urodynamic: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. Neurourol Urodyn, 2010. 29: 634.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20432327>
110. Kojima, M., etal. Ultrasonic estimation of bladder weight as a measure of bladder hypertrophy in men with infravesical obstruction: a preliminary report. Urology, 1996. 47: 942.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677600>
111. Kojima, M., etal. Non invasive quantitative estimation of infravesical obstruction using ultrasonic measurement of bladder weight. J Urol, 1997. 157: 476.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996337>
112. Akino, H., etal. Ultrasound-estimated bladder weight predicts risk of surgery for benign prostatic hyperplasia in men using alpha-adrenoceptor blocker for LUTS. Urology, 2008. 72: 817.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18597835>
113. McIntosh, S. L., etal. Non invasive assessment of bladder contractility in men. J Urol, 2004. 172: 1394.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371853>
114. Drinnan, M. J., etal. Inter-observer agreement in the estimation of bladder pressure using a penile cuff. Neurourol Urodyn, 2003. 22: 296.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808703>
115. Griffiths, C. J., etal. A nomogram to classify men with lower urinary tract symptoms using urine flow and non invasive measurement of bladder pressure. J Urol, 2005. 174: 1323.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145412>

116. Clarkson, B., etal. Continuous non-invasive measurement of bladder voiding pressure using an experimental constant low-flow test. *Neurourol Urodyn*, 2012. 31: 557.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22190105>
117. Van Mastrigt, R., etal. Towards a non invasive urodynamic diagnosis of infravesical obstruction. *BJU Int*, 1999. 84: 195.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444152>
118. Pel, J. J., etal. Development of a non-invasive strategy to classify bladder outlet obstruction in male patients with LUTS. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 117.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857664>
119. Shinbo, H., etal. Application of ultrasonography and the resistive index for evaluating bladder outlet obstruction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep*, 2011. 12: 255.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21475953>
120. Ku, J. H., etal. Correlation between prostatic urethral angle and bladder outlet obstruction index in patients with lower urinary tract symptoms. *Urology*, 2010. 75: 1467.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962734>
121. Malde, S., etal. Systematic Review of the Performance of Non invasive Tests in Diagnosing Bladder Outlet Obstruction in Men with Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol*, 2016.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687821>
122. Ball, A. J., etal. The natural history of untreated “prostatism”. *Br J Urol*, 1981. 53: 613.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6172172>
123. Kirby, R.S. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology*, 2000. 56: 3.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074195>
124. Isaacs, J. T. Importance of the natural history of benign prostatic hyperplasia in the evaluation of pharmacologic intervention. *Prostat Suppl*, 1990. 3: 1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689166>
125. Netto, N. R., Jr., etal. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostat symptom score follow edup by watchful waiting. *Urology*, 1999. 53: 314.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9933046>
126. Flanigan, R. C., et al. 5-year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Urol*, 1998. 160: 12.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628595>
 127. Wasson, J. H., et al. A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostat. *N Engl J Med*, 1995. 332: 75.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527493>
 128. Brown, C. T., et al. Self management for men with lower urinary tract symptoms: randomised controlled trial. *Bmj*, 2007. 334: 25.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17118949>
 129. Yap, T. L., et al. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency volume chart measures. *BJU Int*, 2009. 104: 1104.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485993>
 130. Brown, C. T., et al. Defining the components of a self-management programme for men with uncomplicated lower urinary tract symptoms: a consensus approach. *Eur Urol*, 2004. 46: 254.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245822>
 131. Michel, M. C., et al. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostat. *Br J Pharmacol*, 2006. 147 Suppl 2: S88.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16465187>
 132. Kortmann, B. B., et al. Urodynamic effects of alpha-adrenoceptor blockers: a review of clinical trials. *Urology*, 2003. 62: 1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837408>
 133. Barendrecht, M. M., et al. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn*, 2008. 27: 226.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638312>
 134. Djavan, B., et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2004. 64: 1081.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596173>

135. Michel, M. C., et al. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostat Cancer Prostatic Dis*, 1998. 1: 332.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12496876>
136. Fusco, F., et al. alpha1-Blockers Improve Benign Prostatic Obstruction in Men with Lower Urinary
137. Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis of Urodynamic Studies. *Eur Urol*, 2016. 69: 1091.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26831507>
138. Boyle, P., et al. Meta-analysis of randomized trial of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2001. 58: 717.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11711348>
139. Roehrborn, C. G. Three months' treatment with the alpha1-blocker alfuzosin does not affect total or transition zone volume of the prostate. *Prostat Cancer Prostatic Dis*, 2006. 9: 121.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304557>
140. Roehrborn, C. G., et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol*, 2008. 179: 616.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>
141. Roehrborn, C. G., et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*, 2010. 57: 123.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>
142. Nickel, J. C., et al. A meta-analysis of the cardiovascular-related safety profile and efficacy of alpha adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract*, 2008. 62: 1547.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1882202>
143. Barendrecht, M. M., et al. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: the cardiovascular system. *BJU Int*, 2005. 95 Suppl 4: 19.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15871732>
144. Chapple, C. R., et al. Silodosin therapy for lower urinary tract symptoms in men with suspected benign prostatic hyperplasia: results of an international,

randomized, double-blind, placebo-andactive-controlled clinical trial performed in Europe. *Eur Urol*, 2011. 59: 342.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109344>

145. Welk, B., etal. The risk of fall and fracture with the initiation of a prostat-selective alpha antagonist: a population based cohort study. *BMJ*, 2015. 351: h5398.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502947>
146. Chang, D. F., etal. Intra operative floppy iris syndrome associated witht amsulosin. *J Cataract Refract Surg*, 2005. 31: 664.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15899440>
147. Chatziralli, I. P., etal. Risk factors for intra operative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology*, 2011. 118: 730.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168223>
148. Van Dijk, M. M., etal. Effects of alpha (1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. *Drugs*, 2006. 66: 287.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526818>
149. Gacci, M., etal. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*, 2014. 11: 1554.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708055>
150. Andriole, G., etal. Dihydro testosterone and the prostat: the scientific rationale for 5 alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2004. 172: 1399. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371854>
151. Rittmaster, R. S., etal. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostats of mengivenfinasteride. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81: 814.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636309>
152. Naslund, M. J., etal. A review of the clinical efficacy and safety of 5 alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostat. *Clin Ther*, 2007. 29: 17.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17379044>
153. Andersen, J. T., etal. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology*, 1995. 46: 631.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7495111>
154. Kirby, R. S., etal. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the

- Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology*, 2003. 61: 119.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>
155. Lepor, H., et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*, 1996. 335: 533.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>
 156. Marberger, M. J. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology*, 1998. 51: 677.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610579>
 157. Mc Connell, J. D., et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*, 1998. 338: 557.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9475762>
 158. Nickel, J. C., et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROSAR Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *Cmaj*, 1996. 155: 1251.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911291>
 159. Roehrborn, C. G., et al. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2002. 60: 434.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12350480>
 160. Nickel, J. C., et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostat International Comparator Study (EPICS). *BJU Int*, 2011. 108: 388.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21631695>
 161. Boyle, P., et al. Prostat volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology*, 1996. 48: 398.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8804493>
 162. Gittelman, M., et al. Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and moderate to severe prostatic enlargement. *J Urol*, 2006. 176: 1045.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890688>

163. Roehrborn, C. G., et al. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int*, 2005. 96: 572.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16104912>
164. Roehrborn, C. G., et al. The influence of base line parameters on changes in international prostat symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign prostatic hyperplasia and an enlarged prostat: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol*, 2009. 55: 461.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013011>
165. Andersen, J. T., et al. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 1997. 49: 839.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187688>
166. Kirby, R. S., et al. Long-term urodynamic effects of finasteride in benign prostatic hyperplasia: a pilot study. *Eur Urol*, 1993. 24: 20.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7689971>
167. Tammela, T. L., et al. Long-term effects of finasteride on invasive urodynamics and symptoms in the treatment of patients with bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1995. 154: 1466.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7544845>
168. Donohue, J. F., et al. Transurethral prostat resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of role of finasteride for decreasing operative bloodloss. *J Urol*, 2002. 168: 2024.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394700>
169. Khwaja, M. A., et al. The Effect of Two Weeks Preoperative Finasteride Therapy in Reducing Prostat Vascularity. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2016. 26: 213.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975954>
170. Corona, G., et al. Sexual dysfunction in subjects treated with inhibitors of 5 alpha-reductase for benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review and meta-analysis. *Andrology*, 2017. 5: 671.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453908>
171. Andriole, G. L., et al. Effect of dutasteride on the risk of prostat cancer. *N Engl J Med*, 2010. 362: 1192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20357281>

172. Thompson, I. M., et al. The influence of finasteride on the development of prostat cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 215.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824459>
173. Hsieh, T. F., et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors did not increase the risk of cardiovascular diseases in patients with benign prostat hyperplasia: a five-year follow-up study. *PLoS One*, 2015. 10: e0119694.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25803433>
174. Chess-Williams, R., et al. The minor population of M3-receptors mediate contraction of human detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol*, 2001. 21: 243.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12123469>
175. Matsui, M., et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in micelacking muscarinic acetyl cholinere ceptorgene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97: 9579.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944224>
176. Kono, M., et al. Central muscarinic receptor subtypes regulating voiding in rats. *J Urol*, 2006. 175: 353.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406941>
177. Wuest, M., et al. Effect of rilmakalimon detrusor contraction in the presence and absence of urothelium. *Naunyn Schmiede bergs Arch Pharmacol*, 2005. 372: 203.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16283254>
178. Goldfischer, E.R., et al. Efficacy and safety of oxybutynin topical gel 3% in patients with urgency and/or mixed urinary incontinence: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 37.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24133005>
179. Baldwin, C. M., et al. Transdermal oxybutynin. *Drugs*, 2009. 69: 327.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19275276>
180. Chapple, C. R., et al. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol*, 2006. 49: 651.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530611>
181. Michel, M. C., et al. Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *J Urol*, 2002. 168: 1027.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12187215>

182. Chapple, C., et al. Fesoterodine clinical efficacy and safety for the treatment of overactive bladder in relation to patient profiles: a systematic review. *Curr Med Res Opin*, 2015. 31: 1201.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798911>
183. Dmochowski, R., et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol*, 2007. 51: 1054.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17097217>
184. Herschorn, S., et al. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology*, 2010. 75: 1149.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914702>
185. Hofner, K., et al. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*, 2007. 25: 627.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906864>
186. Roehrborn, C. G., et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. *BJU Int*, 2006. 97: 1003.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643482>
187. Kaplan, S. A., et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *Jama*, 2006. 296: 2319.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105794>
188. Kaplan, S. A., et al. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2005. 174: 2273.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280803>
189. Kaplan, S. A., et al. Solifenacin treatment in men with overactive bladder: effects on symptoms and patient-reported outcomes. *Aging Male*, 2010. 13: 100.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20001469>
190. Roehrborn, C. G., et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology*, 2008. 72: 1061.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>
191. Yokoyama, T., et al. Naftopidil and propiverine hydrochloride for treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and

- concomitant overactive bladder: a prospective randomized controlled study. *Scand J Urol Nephrol*, 2009. 43: 307.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19396723>
192. Abrams, P., et al. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*, 2006. 175: 999.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469601>
193. Giuliano, F., et al. The mechanism of action of phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2013. 63: 506.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23018163>
194. Morelli, A., et al. Phosphodiesterase 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostatic gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med*, 2011. 8: 2746.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812935>
195. Vignozzi, L., et al. PDE5 inhibitors blunt inflammation in human BPH: a potential mechanism of action for PDE5 inhibitors in LUTS. *Prostat*, 2013. 73: 1391.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765639>
196. Gacci, M., et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 2012. 61: 994.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405510>
197. Oelke, M., et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol*, 2012. 61: 917.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297243>
198. Oelke, M., et al. Time to onset of clinically meaningful improvement with tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analysis of data pooled from 4 pivotal, double-blind, placebo controlled studies. *J Urol*, 2015. 193: 1581.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25437533>
199. Donatucci, C.F., et al. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. *BJU Int*, 2011. 107: 1110.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244606>

200. Porst, H., et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: subgroup analyses of pooled data from 4 multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *Urology*, 2013. 82: 667.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876588>
201. Vlachopoulos, C., et al. Impact of cardiovascular risk factors and related comorbid conditions and medical therapy reported at baseline on the treatment response to tadalafil 5 mg once-daily in men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: an integrated analysis of four randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Int J Clin Pract*, 2015. 69: 1496.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26299520>
202. Brock, G. B., et al. Direct effect soft adalafil on lower urinary tract symptoms versus indirect effects mediated through erectile dysfunction symptom improvement: integrated data analyses from 4 placebo controlled clinical studies. *J Urol*, 2014. 191: 405.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096120>
203. Roehrborn, C. G., et al. Effects of tadalafil once daily on maximum urinary flow rate in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2014. 191: 1045.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445278>
204. Oelke, M., et al. Efficacy and safety of tadalafil 5 mg once daily in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia in men aged ≥ 75 years: integrated analyses of pooled data from multinational, randomized, placebo-controlled clinical studies. *BJU Int*, 2017. 119: 793.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27988986>
205. Matsukawa, Y., et al. Effects of tadalafil on storage and voiding function in patients with male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A urodinamik-based study. *Int J Urol*, 2018. 25: 246.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164680>
206. Casabe, A., et al. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 2014. 191: 727.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096118>

207. Gacci, M., et al. The use of a single daily dose of tadalafil to treat signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction. *Res Rep Urol*, 2013.5:99.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24400241>
208. Madersbacher, S., et al. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol*, 2008. 18: 16.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090484>
209. Buck, A.C. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol*, 2004. 172: 1792.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540722>
210. Levin, R. M., et al. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. *Urol Res*, 2000. 28: 201.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10929430>
211. Habib, F. K., et al. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2004. 7: 195.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289814>
212. Scaglione, F., et al. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5 alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology*, 2008. 82: 270.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849646>
213. De Monte, C., et al. Modern extraction techniques and their impact on the pharmacologic profile of *Serenoa repens* extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. *BMC Urol*, 2014. 14: 63.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25112532>
214. Tacklind, J., et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 12: Cd001423.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235581>
215. Novara, G., et al. Efficacy and Safety of Hexanic Lipidosterolic Extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus*, 2016. 2: 553.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723522>

216. Vela-Navarrete, R., et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon ((R))) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int*, 2018.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29694707>
217. Wilt, T., et al. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: CD001044.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869585>
218. Wilt, T., et al. *Cernilton* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD001042.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796739>
219. Chapple, C.R., et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta (3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*, 2013. 63: 296.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195283>
220. Herschorn, S., et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta (3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology*, 2013. 82: 313.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769122>
221. Khullar, V., et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta (3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*, 2013. 63: 283.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182126>
222. Nitti, V. W., et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol*, 2013. 189: 1388.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23079373>
223. Yamaguchi, O., et al. Efficacy and Safety of the Selective beta 3-Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study. *Low Urin Tract Symptoms*, 2015. 7: 84.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26663687>
224. Sebastianelli, A., et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract

- symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol*, 2018. 25: 196.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29205506>
225. Drake, M. J., et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol*, 2016. 70: 136.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26965560>
226. Kuo, H. C., et al. Results of a randomized, double-blind, parallel-group, placebo and active controlled, multicenter study of mirabegron, a beta 3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder in Asia. *Neurourol Urodyn*, 2015. 34: 685.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130281>
227. Abrams, P., et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). *World J Urol*, 2017. 35: 827.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27514371>
228. Khullar, V., et al. Patient-reported outcomes with the beta 3-adrenoceptor agonist mirabegron in a phase III trial in patients with overactive bladder. *Neurourol Urodyn*, 2016. 35: 987.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26288118>
229. Yamaguchi, O., et al. Safety and efficacy of mirabegron as ‘add-on’ therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). *BJU Int*, 2015. 116: 612.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25639296>
230. Ichihara, K., et al. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol*, 2015. 193: 921.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25254938>
231. Matsuo, T., et al. The efficacy of mirabegron additional therapy for lower urinary tract symptoms after treatment with alpha1-adrenergic receptor blocker monotherapy: Prospective analysis of elderly men. *BMC Urol*, 2016. 16: 45.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27473059>

232. Nitti, V. W., etal. Urokinamiks and safety of the beta (3)-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol*, 2013. 190: 1320.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727415>
233. Wagg, A., etal. Oral pharmaco therapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin*, 2016. 32: 621.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26828974>
234. Herschorn, S., etal. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int*, 2017. 120: 562.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418102>
235. Chapple, C.R., etal. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol*, 2017. 72: 389.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196724>
236. Van Gelderen, M., etal. Absence of clinically relevant cardiovascular interaction upon add-on of mirabegron or tamsulosin to anestablished tamsulosin or mirabegron treatment in healthy middleaged to elderly men. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2014. 52: 693.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755125>
237. Debruyne, F. M., etal. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. European ALFIN Study Group. *Eur Urol*, 1998. 34: 169.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>
238. Barkin, J., etal. Alpha-blocker therapy can be with drawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol*, 2003. 44: 461.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499682>
239. Nickel, J. C., etal. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alphablockers. *Can Urol Assoc J*, 2008. 2: 16.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542722>

240. Athanasopoulos, A., et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol*, 2003. 169: 2253.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771763>
241. Roehrborn, C. G., et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin treatment (Duodart((R))) compared with watchful waiting with initiation of tamsulosin therapy if symptoms do not improve, both provided with lifestyle advice, in the management of treatment-naive men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: 2-year CONDUCT study results. *BJU Int*, 2015. 116: 450.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25565364>
242. Roehrborn, C. G., et al. Influence of baseline variables on changes in International Prostat Symptom Score after combined therapy with dutasteride plus tamsulosin or either monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: 4-year results of the CombAT study. *BJU Int*, 2014. 113: 623.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127818>
243. Kaplan, S. A., et al. Time Course of Incident Adverse Experiences Associated with Doxazosin, Finasteride and Combination Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: The MTOPS Trial. *J Urol*, 2016. 195: 1825.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26678956>
244. Chapple, C., et al. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol*, 2009. 56: 534.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070418>
245. Kaplan, S. A., et al. Safety and tolerability of solifenacin add-on therapy to alpha-blocker treated men with residual urgency and frequency. *J Urol*, 2009. 182: 2825.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1983743>
246. Lee, J. Y., et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int*, 2004. 94: 817.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15476515>
247. Lee, K. S., et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. *J Urol*, 2005. 174: 1334.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155414>

248. Mac Diarmid, S. A., et al. Efficacy and safety of extended-release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc*, 2008. 83: 1002.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18775200>
249. Saito, H., et al. A comparative study of the efficacy and safety of tamsulosin hydrochloride (Harnalcapsules) alone and in combination with propiverine hydrochloride (BUP-4 tablets) in patients with prostatic hypertrophy associated with pollakisuria and/or urinary incontinence. *Jpn J Urol Surg*, 1999. 12: 525. [No abstract available].
250. Yang, Y., et al. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolteradine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. *Chin Med J (Engl)*, 2007. 120: 370.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376305>
251. Maruyama, O., et al. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective and randomized controlled study. *Int J Urol*, 2006. 13: 1280. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010005>
252. Lee, H. N., et al. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *Int J Clin Pract*, 2015. 69: 444.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363606>
253. Van Kerrebroeck, P., et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. *Eur Urol*, 2013. 64: 1003.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23932438>
254. Kaplan, S. A., et al. Add-on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving alpha-blocker treatment for lower urinary tract symptoms. *BJU Int*, 2012. 109: 1831.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21966995>
255. Kim, T. H., et al. Comparison of the efficacy and safety of tolterodine 2 mg and 4 mg combined with an alpha-blocker in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder: a randomized controlled trial. *BJU Int*, 2016. 117: 307.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26305143>

256. Athanasopoulos, A., et al. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *Eur Urol*, 2011. 60: 94.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497434>
257. Kaplan, S. A., et al. Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: a systematic review. *Int J Clin Pract*, 2011. 65: 487.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21210910>
258. Kim, H. J., et al. Efficacy and Safety of Initial Combination Treatment of an Alpha Blocker with an Anticholinergic Medication in Benign Prostatic Hyperplasia Patients with Lower Urinary Tract Symptoms: Updated Meta-Analysis. *PLoS One*, 2017. 12: e0169248.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072862>
259. Van Kerrebroeck, P., et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). *Eur Urol*, 2013. 64: 398.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537687>
260. Drake, M. J., et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: Results from the NEPTUNE study and NEPTUNE II open-label extension. *Eur Urol*, 2015. 67: 262.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070148>
261. Drake, M. J., et al. Responder and health-related quality of life analyses in men with lower urinary tract symptoms treated with a fixed-dose combination of solifenacin and tamsulosin OCAS: results from the NEPTUNE study. *BJU Int*. 2016. 117:165.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907003>
262. Drake, M. J., et al. Incidence of urinary retention during treatment with single tablet combinations of solifenacin+ tamsulosin OCAS for up to 1 year in adult men with both storage and voiding LUTS: A subanalysis of the NEPTUNE/NEPTUNE II randomized controlled studies. *PLoS One*, 2017. 12: e0170726.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28166296>
263. Gong, M., et al. Tamsulosin combined with solifenacin versus tamsulosin monotherapy for male lower urinary tract symptoms: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*, 2015. 31: 1781.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211817>

264. Kaplan, S. A., et al. Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. *Eur Urol*, 2013. 63: 158.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831853>
265. Ahyai, S. A., et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol*, 2010. 58: 384.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825758>
266. Reich, O., et al. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH. *Eur Urol*, 2006. 49: 970.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481092>
267. Dorflinger, T., et al. Transurethral prostatotomy compared with incision of the prostat in the treatment of prostatism caused by small benign prostat glands. *Scand J Urol Nephrol*, 1992. 26: 333.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1284003>
268. Jahnsen, S., et al. Transurethral incision versus resection of the prostat for small to medium benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol*, 1998. 81: 276.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488072>
269. Lourenco, T., et al. The clinical effectiveness of transurethral incision of the prostat: a systematic review of randomised controlled trials. *World J Urol*, 2010. 28: 23.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033744>
270. Riehmman, M., et al. Transurethral resection versus incision of the prostat: a randomized, prospective study. *Urology*, 1995. 45: 768.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538238>
271. Saporta, L., et al. Objective and subjective comparison of transurethral resection, transurethral incision and balloon dilatation of the prostat. A prospective study. *Eur Urol*, 1996. 29: 439.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791051>
272. Soonawalla, P. F., et al. Transurethral incision versus transurethral resection of the prostat. A subjective and objective analysis. *Br J Urol*, 1992. 70: 174.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1382793>
273. Tkocz, M., et al. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostat with transurethral resection of the prostat, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 112.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11857663>

274. Yang, Q., et al. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostatic adenoma for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol*, 2001. 165: 1526.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342911>
275. Madersbacher, S., et al. Is transurethral resection of the prostatic adenoma still justified? *BJU Int*, 1999. 83: 227.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233485>
276. Madersbacher, S., et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23, 123 cases. *Eur Urol*, 2005. 47: 499.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774249>
277. Reich, O., et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostatic adenoma: a prospective multicenter evaluation of 10, 654 patients. *J Urol*, 2008. 180: 246.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499179>
278. Roos, N. P., et al. Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostatic adenoma for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*, 1989. 320: 1120.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2469015>
279. Hahn, R. G., et al. Incidence of acute myocardial infarction and cause-specific mortality after transurethral treatments of prostatic hypertrophy. *Urology*, 2000. 55: 236.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688086>
280. Holman, C. D., et al. Mortality and prostatic cancer risk in 19,598 men after surgery for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*, 1999. 84: 37.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444122>
281. Shalev, M., et al. Long-term incidence of acute myocardial infarction after open and transurethral resection of the prostatic adenoma for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1999. 161: 491.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9915433>
282. Rassweiler, J., et al. Complications of transurethral resection of the prostatic adenoma (TURP)-incidence, management, and prevention. *Eur Urol*, 2006. 50: 969.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469429>

283. Issa, M. M. Technological advances in transurethral resection of the prostat: bipolar versus monopolar TURP. *J Endourol*, 2008. 22: 1587.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721041>
284. Rassweiler, J., etal. Bipolar transurethral resection of the prostat-technical modifications and early clinical experience. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2007. 16: 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365673>
285. Mamoulakis, C., etal. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostat for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 1.
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009629.pub3/full>
286. Burke, N., etal. Systematic review and meta-analysis of transurethral resection of the prostat versus minimally invasive procedures for the treatment of benign prostatic obstruction. *Urology*, 2010. 75: 1015.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854492>
287. Mamoulakis, C., etal. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol*, 2009. 56: 798.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595501>
288. Omar, M. I., etal. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of bipolar compared with monopolar transurethral resection of the prostat (TURP). *BJU Int*, 2014. 113: 24.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053602>
289. Cornu, J. N., etal. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update. *Eur Urol*, 2015. 67: 1066.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972732>
290. Inzunza, G., etal. Bipolar or monopolar transurethral resection for benign prostatic hyperplasia? 2018. 18: e7134.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29351269>
291. Treharne, C., etal. Economic Value of the Transurethral Resection in Saline System for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in England and Wales: Systematic Review, Meta-analysis, and Cost Consequence Model. *Eur Urol focus*, 2016.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753756>
292. Autorino, R., et al. Four-year outcome of a prospective and omised trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostat. *Eur Urol*, 2009. 55: 922.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185975>
293. Chen, Q., et al. Bipolar transurethral resection in saline vs traditional monopolar resection of the prostat: results of a randomized trial with a 2-year follow-up. *BJU Int*, 2010. 106: 1339.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20477825>
294. Fagerstrom, T., et al. Complications and clinical outcome 18 months after bipolar and monopolar transurethral resection of the prostat. *J Endourol*, 2011. 25: 1043.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568691>
295. Geavlete, B., et al. Bipolar plasma vaporiz ation vs monopolar and bipolar TURP-A prospective, randomized, long-term comparison. *Urology*, 2011. 78: 930.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802121>
296. Giulianelli, R., et al. Comparativer and omized study on the efficaciousness of endoscopic bipolar prostat resection versus monopolar resection technique. 3 year follow-up. *Arch Ital Urol Androl*, 2013. 85: 86.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23820656>
297. Mamoulakis, C., et al. Midterm results from an international multicentrer and omised controlled trial comparing bipolar with monopolar transurethral resection of the prostat. *Eur Urol*, 2013. 63: 667.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102675>
298. Xie, C. Y., et al. Five-year follow-up results of a randomized controlled trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostat. *Yonsei Med J*, 2012. 53: 734.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665339>
299. Komura, K., et al. Incidence of urethral stricture after bipolar transurethral resection of the prostat using TUR is: results from a randomised trial. *BJU Int*, 2015. 115: 644.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24909399>
300. Kumar, N., et al. Prospective Randomized Comparison of Monopolar TURP, Bipolar TURP and Photo selective Vaporization of the Prostat in Patients with

- Benign Prostatic Obstruction: 36 Months Outcome. *Low Urin Tract Sympt*, 2018. 10: 17.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27168018>
301. Stucki, P., et al. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostat: a prospective randomized trial focusing on bleeding complications. *J Urol*, 2015. 193: 1371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25464004>
302. Akman, T., et al. Effects of bipolar and monopolar transurethral resection of the prostat on urinary and erectile function: a prospectiver and omized comparative study. *BJU Int*, 2013. 111: 129.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672229>
303. Mamoulakis, C., et al. Bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostat: evaluation of the impact on over all sexual function in an international randomized controlled trial setting. *BJU Int*, 2013. 112: 109.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490008>
304. Botto, H., et al. Electro vaporization of the prostat with the Gyrus device. *J Endourol*, 2001. 15: 313. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339400>
305. Bucuras, V., et al. Bipolar vaporization of the prostat: Is it ready for the prime time? *Ther Adv Urol*, 2011. 3: 257.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22164195>
306. Reich, O., et al. Plasma Vaporisation of the Prostat: Initial Clinical Results. *Eur Urol*, 2010. 57: 693.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482414>
307. Reich, O., et al. In vitro comparison of transurethral vaporization of the prostat (TUVV), resection of the prostat (TURP), and vaporization-resection of the prostat (TUVRP). *Urol Res*, 2002. 30: 15.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942320>
308. Gallucci, M., et al. Transurethral electro vaporization of the prostat vs. Transurethral resection. Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. *Eur Urol*, 1998. 33: 359. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9612677>
309. Poulakis, V., et al. Transurethral electro vaporization vs transurethral resection for symptomatic prostatic obstruction: a meta-analysis. *BJU Int*, 2004. 94: 89.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217438>

310. Dunsmuir, W. D., et al. Gyrus bipolar electro vaporization vs transurethral resection of the prostat: a randomized prospective single-blind trial with 1 y follow-up. *Prostat Cancer Prostatic Dis*, 2003. 6: 182.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217438>
311. Fung, B. T., et al. Prospectiver and omized controlled trial comparing plasma kinetic vaporesection and conventional transurethral resection of the prostat. *Asian J Surg*, 2005. 28: 24.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15691793>
312. Karaman, M. I., et al. Comparison of transurethral vaporization using Plasma Kinetic energy and transurethral resection of prostat: 1-year follow-up. *J Endourol*, 2005. 19: 734.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16053367>
313. Hon, N. H., et al. A prospective, randomized trial comparing conventional transurethral prostat resection with Plasma Kinetic vaporization of the prostat: physiological changes, early complications and long-term follow up. *J Urol*, 2006. 176: 205.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753403>
314. Kaya, C., et al. The long-term results of transurethral vaporization of the prostat using plasma kinetic energy. *BJU Int*, 2007. 99: 845.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17378844>
315. Geavlete, B., et al. Transurethral resection (TUR) in saline plasma vaporization of the prostat vs standard TUR of the prostat: ‘the better choice’ in benign prostatic hyperplasia? *BJU Int*, 2010. 106: 1695.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20518763>
316. Nuhoglu, B., et al. The role of bipolar transurethral vaporization in the management of benign prostatic hyperplasia. *Urol Int*, 2011. 87: 400.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086154>
317. Zhang, S.Y., et al. Efficacy and safety of bipolar plasma vaporization of the prostat with “button type” electrode compared with transurethral resection of prostat for benign prostatic hyperplasia. *Chin Med J (Engl)*, 2012. 125: 3811.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23106879>
318. Falahatkar, S., et al. Bipolar transurethral vaporization: a superior procedure in benign prostatic hyperplasia: a prospectiver and omized comparison with bipolar TURP. *Int Braz J Urol*, 2014. 40: 346.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25010300>

319. Geavlete, B., et al. Continuous vs conventional bipolar plasma vaporisation of the prostat and standard monopolar resection: A prospective, randomised comparison of a new technological advance. *BJU Int*, 2014. 113: 288.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053794>
320. Yip, S. K., et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of hybrid bipolar transurethral vaporization and resection of the prostat with bipolar transurethral resection of the prostat. *J Endourol*, 2011. 25: 1889.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21923418>
321. Elsakka, A.M., et al. A prospectiver and omised controlled study comparing bipolar plasma vaporisation of the prostat to monopolar transurethral resection of the prostat. *Arab J Urol*, 2016. 14: 280.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27900218>
322. Lee, S. W., et al. Transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement: A qualityand meta-analysis. *Int Neurourol J*, 2013. 17: 59.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23869269>
323. Wroclawski, M. L., et al. 'Button type' bipolar plasma vaporisation of the prostat compared with standard transurethral resection: A systematic review and meta-analysis of short-term outcome studies. *BJU Int*, 2016. 117: 662.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26299915>
324. Robert, G., et al. Bipolar plasma vaporization of the prostat: ready to replace Green Light? A systematic review of randomized control trials. *World J Urol*, 2015. 33: 549. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25159871>
325. Kuntz, R. M., et al. Holmium laser enucleation of the prostat versus open prostatectomy for prostats greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol*, 2008. 53: 160.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869409>
326. Naspro, R., et al. Holmium laser enucleation of the prostat versus open prostatectomy for prostats >70 g: 24-month follow-up. *Eur Urol*, 2006. 50: 563.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16713070>
327. Skolarikos, A., et al. Eighteen-month results of a randomized prospective study comparing transurethral photo selective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. *J Endourol*, 2008. 22: 2333.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18837655>

328. Ou, R., et al. Transurethral enucleation and resection of the prostat vs transvesical prostatectomy for prostat volumes >80 mL: a prospectiver and omized study. *BJU Int*, 2013. 112: 239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23795788>
329. Rao, J.M., et al. Plasma kinetic enucleation of the prostat versus transvesical open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia >80 mL: 12-month follow-up results of a randomized clinical trial. *Urology*, 2013. 82: 176. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23601443>
330. Zhang, Y., et al. [Transurethral holmium laser enucleation for prostat adenoma greater than 100 g]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2007. 13: 1091. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284057>
331. Geavlete, B., et al. Bipolar plasma enucleation of the prostat vs open prostatectomy in large benign prostatic hyperplasia cases-a medium term, prospective, randomized comparison. *BJU Int*, 2013. 111: 793. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23469933>
332. Geavlete, B., et al. Bipolar vaporization, resection, and enucleation versus open prostatctomy: optimal treatment alternatives in large prostat cases? *J Endourol*, 2015. 29:323. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25111385>
333. Varkarakis, I., et al. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology*, 2004. 64: 306. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302484>
334. Gratzke, C., et al. Complications and early post operative outcome after open prostatectomy in patients with benign prostatic enlargement: results of a prospective multi center study. *J Urol*, 2007. 177: 1419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382744>
335. Chen, S., et al. Plasma kinetic enucleation of the prostat compared with open prostatectomy for prostats larger than 100 grams: a randomized non inferiority controlled trial with long-term results at 6 years. *Eur Urol*, 2014. 66: 284. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24502959>
336. Li, M., et al. Endoscopic enucleation versus open prostatectomy for treating large benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2015. 10: e0121265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826453>

337. Lin, Y., et al. Transurethral enucleation of the prostat versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol*, 2016. 34: 1207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26699627>

ISBN 978-623-7222-51-4

