Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Kullanılan Dört Alfa Blokör Ajanın Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Comparison the Efficacy of Four Different Alpha Blockers in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia

Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Alfa Blokör Tedavisi
The Alpha Blockers in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia

Doğan Atılgan, Adem Yaşar, Fikret Erdemir, Bekir Süha Parlaktaş, Nihat Uluocak, Fatih Fırat
Üroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, Türkiye.

Özet

Amaç

Nodüler hiperplazi olarak da adlandırılan benign prostat hiperplazisi (BPH), orta ve ileri yaştaki erkeklerde görülen prostat boyutlarındaki artış olarak tanımlanmaktadır. Benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılan 4 farklı spesifik alfa blokör olmasına rağmen kullanılan bu alfa blokör ajanlar içerisinden hangisinin diğerlerine göre daha etkin olduğu tartışmalı olarak kalmaktadır. Bu çalışmanın amacı, BPH tedavisinde kullanılan 4 farklı alfa blokörün etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler

Haziran 2005 ile Aralık 2008 tarihleri arasında BPH tanısı ile kliniğimizde takip edilen toplam 135 hasta değerlendirildi. Hastalar 4 gruba ayrıldı. Grup I (n =26) doksazosin 4 mg, grup II (n = 37) tamsulosin 0.4 mg, grup III (n = 33) terazosin 5 mg ve grup IV'te (n = 39) alfuzosin 10 mg tedavisi başlanan hastalardan oluşmakta idi. Hastalar tedavinin 3. ayındaki yaşam kalitesi, maksimum idrar akım hızı ve Uluslararası Prostat Semptom Skorunda (IPSS) saptanan değişimler ve yan etkiler açısından değerlendirildiler.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması grup I, grup II, grup III ve grup IV'te sırası ile 59.8 ± 5.4 yıl, 58.9 ± 6.4 yıl, 58.7 ± 5.1 yıl ve 59.2 ± 5.5 yıl idi ($P > .05$). En az üç aylık tedavi sonrası değerlendirmede, IPSS'de grup I'de 2.73, grup II'de 3.73, grup III'de 3.55 ve grup IV'de de 4.44 puanlık azalma gözlenirken, maksimum idrar akım hızında grup I'de 2.81 ml/sn, grup II'de 3.24 ml/sn, grup III'de 3.88 ml/sn ve grup IV'de ise 4.49 ml/sn artış saptandı. Alfa blokörler arasında maksimum akım hızında artma ve IPSS'de azalma sadece doksazosin ve alfuzosin arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklıydı. Gruplar arasında yan etkiler karşılaştırıldığında sadece tamsulosin grubunda anlamlı değişim saptandı.

Sonuç

Sonuç olarak tamsulosin yan etkilere göre sadece retrograd ejakülasyon açısından diğer gruplardan anlamlı olarak farklı bulundu. Ayrıca alfa blokörler arasında maksimum akım hızında artma ve IPSS'de azalma sadece doksazosin ve alfuzosin arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklıydı.

Anahtar Kelimeler

Benign Prostat Hiperplazisi, Tedavi, Alfa Blokör, Etkinlik.

Abstract

Aim

Benign prostatic hyperplasia (BPH) also known as nodular hyperplasia, benign enlargement of the prostate refers to the increase in size of the prostate in middle aged and elderly men. Although four different types of specific alpha blocker have been used in the treatment of BPH it remains controversial that which alpha adrenergic blocker is effective than others. The aim of this study is to compare the efficacy of 4 different alpha blockers agents on the treatment of BPH.

Material and Methods

Between June 2005 and December 2008 a total of 135 consecutive patients with diagnosed of BPH were evaluated in our clinic. Patients were randomized into four groups according to alpha blocker types as fallows: group I, doxazosin 4 mg; group II, tamsulosin 0.4 mg; group III, terazosin 5 mg; and group IV, alfuzosin 10 mg. All patients were followed up with International Prostatic Symptom Score (IPSS), maximal urinary flow rates (Qmax) and adverse effects were determined at baseline and again at least 3 months as efficacy parameters.

Results

The mean age of the patients were 59.8 ± 5.4 years, 58.9 ± 6.4 years, 58.7 ± 5.1 years, and 59.2 ± 5.5 years in group I, group II, group III, and group IV, respectively ($P > .05$). After 3 months treatment with alpha blockers the improvements in IPSS were found as 2.73, 3.73, 3.55 and 4.44 in group I, group II, group III, and group IV, respectively. Maximum urine flow rates increased as 2.81 ml/sec, 3.24 ml/sec, 3.88 ml/sec and 4.49 ml/sec in group I, group II, group III, and group IV, respectively. However, among 4 alpha blockers statistically significant difference was found only between doxazosin and alfuzosin groups according to uroflowmetry and IPSS results. According to these results, when compared adverse effect, the significant difference was observed only in tamsulosine group.

Conclusions

As a result we can say that except retrograde ejaculation in tamsulosine group, adverse effects are not different between the groups. In addition, according to IPSS and uroflowmetry results the only significant difference was found between alfuzosin and doxazosin groups.

Keywords

Benign Prostatic Hyperplasia, Treatment, Alpha Blockers, Efficacy.

DOI: 10.4328/JCAM.259 Received: 19.04.2010 Accepted: 04.05.2010 Printed: 01.05.2011 J Clin Anal Med 2011;2(2):74-78
Corresponding Author: Adem Yaşar, Üroloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, Türkiye.
Phone: +905055607039 E-mail: ademyasar80@yahoo.com

Giriş

Stromal ve glandüler nodüler hiperplazi olarak adlandırılan benign prostat hiperplazisi (BPH) 40 yaş üzeri erkeklerde üriner sistemde taş hastalıkları ve infeksiyonlar ile birlikte en sık görülen üç patolojiden birini oluşturmaktadır.[1] İleri yaş hastalığı olarak kabul edilen BPH'ın 40 yaş öncesi oldukça nadir olduğu bildirilirken 50-55 yaş arası görülme oranının %30-40 ve 80 yaş üzeri görülme oranının ise %80-90 arasında değiştiği bildirilmektedir.[2] Sıklığı bu kadar fazla olan BPH, kişilerin yaşam kalitelerini de bozmaktadır.[3] Benign prostat hiperplazisi tedavisinde izlem, medikal tedaviler, transüretral prostat rezeksiyonu ve termoterapi gibi minimal invaziv yaklaşımlar ile açık cerrahi yöntemler gibi yaklaşımlar bulunmaktadır. Medikal tedavi yöntemleri içerisinde prostat volümünün azaltılmasına yönelik verilen 5-alfa redüktaz inhibitörleri ile periüretral bölge ve prostat kapsülünde bulunan düz kas tonusunun azaltılması ve buna bağlı olarak semptomların giderilmesinin hedeflendiği alfa blokör kullanımı bulunmaktadır. Bundan başka, fitoterapötik ajanlar gibi medikal yaklaşımlar olsa da günümüzde alfa blokörlerin dünyada BPH tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir.[4] Spesifik alfa blokör ajanlar olan alfuzosin, tamsulosin, doksazosin ve terazosin içerisinde hangilerinin tedavi etkinliği ve yan etki profili açısından diğerlerine göre daha avantajlı olduğu hala tartışmalı olarak kalmaktadır. Bu konuda sınırlı sayıda karşılaştırmalı çalışma olsa da bizim bilgilerimize göre Türkçe yazılan literatürde BPH tedavisinde üroloji pratiğinde rutin olarak kullanılan dört alfa blokör ajanın karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, kliniğimize depolama ve boşaltım yakınmaları ile başvuran olgular arasında yapılan değerlendirmeler sonucu BPH tanısı ile farklı alfa blokör tedavi başlanan olgularda verilen alfa blokör ajanların tedavi sonrası etkinlikleri ile yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

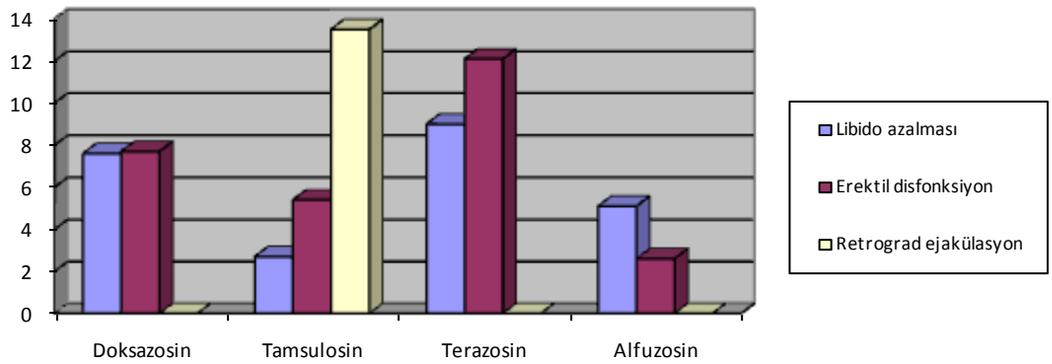
Haziran 2005 ve Aralık 2008 tarihleri arasında sık idrara çıkma, idrar yaparken zorlanma, gece idrara çıkma, kesik kesik idrar yapma ve idrar kalibrasyonunda azalma gibi depolama ve boşaltım semptomları ile kliniğimize başvuran ve yapılan incelemeler sonrası BPH tanısı konulan toplam 135 olgu 4 gruba ayrılarak değerlendirildi. Buna göre grup I (n = 26) doksazosin 4 mg, grup II (n = 37) tamsulosin 0.4 mg, grup III (n = 33) terazosin 5 mg ve grup IV'de (n = 39) alfuzosin 10 mg başlanan hastalardan oluşmakta idi. Hastalar kliniğimizde ayrıntılı öykü, parmakla rektal muayeneyi de içeren fizik muayene, idrar sedimenti, idrar kültürü, serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) düzeyi, idrar akım hızı, üriner sistem ultrasonografisi (USG) ve gerektiğinde üretroskopi ve sistoskopi ya da transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan prostat biyopsisi ile değerlendirildiler. Prostat semptomlarının derecesinin ortaya konulmasında Uluslararası Prostat Semptom Skalası (IPSS) kullanıldı. Hastalığın şiddetini belirlemek, tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek ve semptomların ilerlemesini saptamak amacıyla kullanılan IPSS, Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından önerilen en uygun skorlama yöntemi olup elde edilen skora göre 0-7 arası olanlar hafif, 8-19 arası olanlar orta ve 20-35 arası olanlarda şiddetli semptomatik hastalık olarak sınıflandırılmaktadır.[5] Hastaların cinsel işlev değerlendirilmesinde Uluslararası Erektil Fonksiyon Skalası (IIEF) kullanıldı. Uluslararası Erektil Fonksiyon Skalası, cinsel işlevsizlik nedeniyle başvuran hastalarda en yaygın kullanılan formlardan birisidir. Buna göre IIEF skoru 1-10 arası olanlar ağır, 11-16 arası olanlar orta, 17-21 arası olanlar hafif orta, 22-25 arası olanlar hafif ve 26-30 arası olanlar da normal olarak kabul edilmektedir. Çalışmaya IPPS skoru >7 olan olgular ile 50 yaş üzerindeki olgular dahil edildi. Diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği gibi kronik sistemik bir hastalığı olan olgular ile psikiyatrik bir bozukluk nedeni ile antidepresan, anksiyolitik ve antipsikotik ilaç alan olgular, akut üriner infeksiyonu olanlar, üriner retansiyon öyküsü olanlar, prostat volümü 60 gr ve üzeri olan olgular, postmiksiyonel rezidüsü belirgin olan olgular, daha önceden herhangi bir alfa blokör kullanan olgular, 5 alfa redüktaz inhibitörü kullananlar, mesane taşı olan olgular ile daha önceden prostat cerrahisi geçiren olgular, üretra darlığı tespit edilen olgular ve nörolojik hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmediler. Hastalar tedavinin en az 3. ayında yaşam kalitesi, maksimum idrar akım hızı ve IPSS'de saptanan değişimler ile değerlendirildiler. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası alfa blokörlerinin etkinliklerinin karşılaştırılmasında Anova ve Chi-square testleri kullanıldı. $P < .05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS 14® programı ile yapıldı.

Tablo 1. Alfa blokör tedavisi verilen olguların klinik ve demografik özellikleri

Gruplar	Yaş (yıl)	PSA* (ng/ml)	Prostat Volümü (gr)
Doksazosin (n = 26)	59.8 ± 5.4	1.7 ± 0.6	38.5 ± 3.4
Tamsulosin (n = 37)	58.9 ± 6.4	1.4 ± 0.4	42.4 ± 4.2
Terazosin (n = 33)	58.7 ± 5.1	1.3 ± 0.3	35.3 ± 3.2
Alfuzosin (n = 39)	59.2 ± 5.5	1.3 ± 0.5	36.5 ± .2.8

**Prostat Spesifik Antijen*

Şekil 1. Alfa blokör tedavisi verilen olguların klinik ve demografik özellikleri



Bulgular

Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama yaşı 59.1 ± 5.9 yıl olarak saptanırken grup I, grup II, grup III ve grup IV'te yaş ortalamaları sırası ile 59.8 ± 5.4 yıl, 58.9 ± 6.4 yıl, 58.7 ± 5.1 yıl ve 59.2 ± 5.5 yıl olarak tespit edilmiş olup gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($P = .59$). Hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 1'de görülmektedir. Tedavi öncesi ortalama semptom skoru grup I, grup II, grup III ve grup IV'te sırası ile 17.7, 16.9, 18.2 ve 18.3 olarak saptanırken maksimum idrar akım hızları aynı gruplar için sırası ile ortalama 14.3 ml/sn, 14.1 ml/sn, 13.8 ml/sn ve 14.3 ml/sn olarak tespit edilmiş olup her iki parametre göz önüne alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($P > .05$). Hastaların 3 aylık tedavi sonrası değerlendirilmesinde

Tablo 2. Alfa blokör verilen gruplardaki tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

Gruplar	Yaş (yıl)	Tedavi sonrası Maksimum idrar akım hızında artma (ml/sn)	Tedavi sonrası IPSS* azalması
Doksazosin (n = 26)	59.8 ± 5.4	2.8 ± 0.4	2.73 ± 0.3
Tamsulosin (n = 37)	58.9 ± 6.4	3.24 ± 0.3	3.73 ± 0.3
Terazosin (n = 33)	58.7 ± 5.1	3.88 ± 0.3	3.55 ± 0.4
Alfuzosin (n = 39)	59.2 ± 5.5	4.49 ± 0.4	4.4 ± 0.4

* Uluslararası Prostat Semptom Skoru

IPSS'de grup I'de 2.73, grup II'de 3.73, grup III'de 3.55 ve grup IV'te de 4.44 puanlık azalmalar olduğu tespit edildi. Genel olarak bakıldığında kullanılan alfa blokör ajanlar içerisinde en etkilisinin alfuzosin olarak görülmesine rağmen ayrıntılı değerlendirmede sadece alfuzosin ve doksazosin arasında farkın anlamlı olduğu anlaşılırken (P = .02), diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı saptandı. Verilen tedaviler sonrası maksimum idrar akım hızında ise grup I'de 2.81 ml/sn, grup II'de 3.24 ml/sn, grup III'de 3.88 ml/sn ve grup IV'te de 4.49 ml/sn artış saptandı. Buna göre alfuzosin ve doksazosin arasında anlamlı fark olduğu saptandı (P = .012). Alfa blokör verilen gruplardaki tedavi sonuçlarının karşılaştırılması tablo 2'de görülmektedir. Libido azalması grup I, grup II, grup III ve grup IV'de sırası ile %7.7, %2.7, %9.1 ve %5.9 olarak saptanırken ejakülatör disfonksiyon oranları da sırası ile %0, %13.5, %0 ve %0 olarak saptandı. Alfa blokör verilen hastalarda ortaya çıkan cinsel fonksiyonlar ile ilgili yan etkilerin dağılımı şekil 1'de görülmektedir. Gruplar değerlendirilirken her grup için libido azalması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken, ejakülatör disfonksiyon değerlendirilmesinde tamsulosinde görülen oranın diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu bulundu (P = .004). Diğer yan etkiler olarak kabul edilen baş ağrısı ve sersemlik ise grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4'de sırası ile %3.84, %2.7, %3.03 ve %2.56 olarak saptandı (P > .05).

Tartışma

Prostatın hastalıkları infeksiyonlar, kanserler ve iyi huylu prostat büyümesi olarak bilinirken, BPH olarak adlandırılan iyi huylu prostat büyümesinin ileri yaştaki erkeklerde bu organda en sık rastlanan rahatsızlık olduğu görülmektedir.[1] Buna göre 70 yaş üzerinde her 4 erkekten birinde BPH rahatsızlığının olduğu ve 40 yaşındaki bir erkeğin BPH nedeniyle 80 yaşına kadar bu hastalıktan opere olma olasılığının %80 civarında olduğu bildirilmektedir.[6,7] Ülkemizde, Müezzinoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 40 yaş üzeri toplam 255 erkek olgunun incelenmesi sonucu BPH prevalansının %81.8 olduğu gösterilmiştir.[8,9] Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir başka çalışmada ise BPH görülme sıklığı araştırılmış ve görülme oranının progresif olarak arttığı ve 8. dekatta yaklaşık %50'ye kadar yükseldiği gösterilmiştir.[10] Yukarıda da belirtildiği üzere yaşla birlikte görülme oranı artan ve yüzyıllardır bilinen BPH'ın etiyolojisi ve patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır.[11,12] Benign prostat hiperplazisi, hastaların yaşam kalitelerini bozmasının yanısıra uzun dönemde tekarlayan üriner infeksiyonlar, üst üriner sistem dilatasyonu ve böbrek yetmezliği gibi patolojilere yol açması açısından da önemli klinik ve ekonomik sonuçlar içermektedir.[13]

Benign prostat hiperplazisi gelişiminde literatürde farklı teoriler ileri sürülmektedir. Buna göre androjenler, östrojenler, prolaktin, stromal epitelyal ilişki ile testiküler ve büyüme faktörleri gibi hücresel ve doku düzeyindeki faktörler ile aile öyküsü, genetik yapı, hipertansiyon, sigara içimi, fiziksel aktivite ve obezite gibi klinik faktörlerin BPH gelişiminde etkili olabileceği belirtilmektedir. Bu görüşler içerisinde androjenler ile stromal epitelyal ilişkinin biraz daha öne çıktığı görülmektedir.[11,12,14,15] İntrauterin dönemde 12. haftadan başlamak üzere testislerde leydig hücrelerinden luteinizan hormon (LH) etkisi ile kolesterolden testosteron sentezlendiği ve sentezlenen bu testosteronun prostat epitelyal hücreleri içerisine girerek 5-alfa redüktaz etkisi ile dihidrotestosterona dönüştükten sonra nükleusta deoksiribonükleikasit (DNA) sentezi ve hücre büyümesini uyardığını biliyoruz. Bu sonuçlara göre, BPH gelişiminde dihidrotestosteronun daha önemli olduğu bilinmektedir.[11,16] Benign prostat hiperplazisi gelişiminde iki temel mekanizma söz konusudur. Bunlardan biri statik obstrüksiyon olarak bilinen ve yukarıda belirtilen faktörlerin etkisiyle oluşan prostat kitlesinin büyümesi olarak bilinirken diğeri de prostat kapsülü, periüretral bölge ve mesane boynunda bulunan düz kasların adrenerjik aktiviteye ikincil ortaya çıkan kontraksiyonuna bağlı geliştiği bildirilen dinamik obstrüksiyondur.[17] Benign prostat hiperplazisinde statik obstrüksiyonun etkisi %60 iken dinamik obstrüksiyonun etkisi %40 olarak bildirilmektedir.

Prostat kanseri genelde, prostatın periferal bölgesinden köken alırken, BPH'ın periüretral bölgeden kaynaklandığı bilinmektedir.[11,12,18] Prostat kapsülünde, mesane boynunda ve periüretral bölgedeki düz kaslarda alfa reseptörlerin olduğu ortaya konulmuştur. Alfa reseptörler temelde noradrenalinin kontrolündeki düz kas kontraksiyonundan sorumludurlar. Alfa blokörler, noradrenalin ile yarışmalı olarak hareket edip bu yapının alfa 1 reseptörlerle birleşmesini engelleyerek düz kas kontraksiyonunu engellemektedirler. Prostat büyümesine bağlı olarak söz konusu bu alfa reseptörlerin uyarılması sonucu prostat kapsülü, mesane boynu ve periüretral bölgede bulunan düz kaslarda kontraksiyon meydana geldiği ve dinamik obstrüksiyona neden olduğu araştırmacılar tarafından literatürde farklı çalışmalarda bildirilmiştir.[19] Düz kasların prostat kapsülünün %40 kadarını oluşturduğu ortaya konulmuştur. Bununla ilgili ilk çalışmalar 1975 yılında Caine tarafından yapılmış olup bu araştırmacı yaptığı deneysel çalışmalarda prostat kapsülündeki alfa reseptörlerin alfa agonistlerle uyarıldığını ve alfa antagonist verilmesiyle de bu kontraksiyonların önlendiğini göstermiştir.[19] Buradan hareketle, alfa reseptörlerin BPH tedavisinde kullanılabileceği fikri ortaya çıkmış ve takip eden yıllarda başlangıçta spesifik olmayan daha sonraki yıllarda da spesifik alfa reseptör blokörlerin BPH tedavisinde kullanılmaya başlandığı görülmektedir.[20-22] Alfa blokörlerin klinik kullanıma girmesiyle birlikte 1994'lü yıllarda 147 000 olan BPH tedavisine yönelik cerrahi girişim sayısının 2000'li yıllarda 88 000 civarına indiği buna karşın 1992'li yıllarda %11 olan medikal tedavi oranının da 1996 yılı ve sonrasında %53'ün üzerine çıktığı görülmüştür.[13] Alfa blokörlerin BPH tedavisindeki kullanım endikasyonları yıllar içerisinde daha iyi ortaya konulmuş ve hangi hastaların daha çok fayda göreceği belirlenmiştir. Buna göre kesin bir değer olmamakla birlikte PSA düzeyi yüksek olmayan hastalar (<2.5 ng/ml), prostat volümü 40 cc'nin altında olanlar, hafif ya da orta derecede IPSS skoru olan olgular, işeme sonrası rezidü idrar miktarı yüksek olmayanlar ile maksimum idrar akım hızı 10 ml/sn ve üzerindeki olgular, kesin cerrahi endikasyon olarak bilinen tekrarlayan kanama, üriner infeksiyonlar ve böbrek yetmezliği gibi kriterleri taşımayan hasta grubunda alfa blokörlerin kullanımının

daha etkili olacağı düşünülmektedir.[24-26] Çalışmamızdaki olguların klinik özelliklerinin de bu kriterlerle uyumlu olduğu görülmektedir. Literatürde, BPH tedavisinde kullanılan alfa blokörlerin etkinlikleri ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Buna göre, alfa blokörlerin BPH tedavisinde kullanılmaları ile %30-50 arasında semptom skorlarında azalma olduğu, idrar akım hızındaki artışın ise 1.2-2.4 ml/sn arasında bildirildiği görülmektedir.[27] Literatürde, bununla ilgili olarak geniş olgu sayısına sahip bir çalışmada, Lepor ve arkadaşları tamsulosin tedavisi alan 756 olguluk hasta grubunda tedavi sonrasında semptom skorunda azalmanın 2.8 puan olduğunu, idrar akım hızındaki artışın ise 1.3 ml/sn olduğunu bildirmişlerdir.[28] Benzer şekilde bir başka çalışmada, ortalama prostat volümü 33.5 gr ve ortalama yaşı 61.5 yıl olan toplam 30 hastanın terazosin tedavisi verilmesi sonrası semptom skorlarında %65 ve idrar akım hızında da 3.9 ml/sn düzelme olduğu bildirilmektedir.[29] Çalışmamızda da terazosin, alfuzosin, tamsulosin ve doksazosin gibi alfa blokör ajanların kullanılmasıyla elde edilen semptom skorlarında ve maksimum idrar akım hızlarındaki düzelmelerde de yukarıdaki sonuçlara benzer bulgular elde edilmiştir. Çalışmamızda, en yüksek düzelmenin alfuzosin kullanılmasıyla elde edildiği görülse de bu değerlerin istatistiksel olarak sadece doksazosin kullanan grup ile anlamlı olarak farklı olduğu diğer gruplarla karşılaştırmalı sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçların olmadığı anlaşılmıştır. Yukarıda belirtilen şekilde alfa blokör kullanılması ile ilgili etkin sonuçların alınması için çalışmamızdaki olgularda olduğu ve literatürde tanımlandığı gibi bu ilaçların en az 4-6 hafta boyunca kullanılmaları gerekmektedir.

Literatürde, alfa blokörlerin BPH tedavisinde tek başlarına kullanılmalarının kontrol gruplarıyla yapılan karşılaştırmalı sonuçlarını içeren çok sayıda çalışma olmasına rağmen alfa blokörlerin birbirleriyle karşılaştırıldıkları çalışmaların son derece sınırlı olduğu görülmektedir. Dahası, bizim bilgilerimize göre Türkçe yazılan literatürde, BPH tedavisinde, üroloji pratiğinde sık olarak kullanılan dört farklı alfa blokör ajanla ilgili olarak bu şekilde düzenlenmiş karşılaştırmalı bir çalışmanın olmadığı görülmektedir. Literatürde Na ve arkadaşlarının BPH tanısı ile terazosin ve tamsulosin kullanan hastaları karşılaştırdıkları bir çalışmada her iki alfa blokörün kullanılmasıyla elde edilen klinik sonuçların kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmektedir. Yine bu çalışmada, tamsulosin kullanımının terazosin kullanımına göre daha etkin olduğu görülmektedir.[30] Buna karşın, farklı alfa blokörlerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise doksazosin ve terazosin arasında etkinlik açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.[31] Yukarıdaki sonuçlar da göz önünde bulundurularak ürologlar arasında, dünyada standart olarak kullanılan toplam 4 spesifik alfa blokör ajan içerisinde hangi alfa blokörün daha etkin olduğu konusunda tam bir fikir birliğinin henüz net olarak ortaya konulamadığı söylenebilir. Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları ile AUA kılavuzlarında da bununla ilgili kanıt düzeyi yüksek randomize klinik çalışmaların olmadığı anlaşılmaktadır. Gerçekten de literatürde her 4 alfa blokörün kullanıldığı çalışmaların son derece sınırlı olduğu görülmektedir. Bununla ilgili olarak, 2004 yılında 281 olgu sayısına sahip bir çalışmada, BPH nedeniyle tedavi verilen olgular alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosin kullananlar olmak üzere 4 gruba ayrılarak 6 ay boyunca takip edilmişlerdir. Çalışma sonunda her 4 alfa blokör kullanımının klinik etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamsız olacak şekilde farklılık gösterdikleri anlaşılmıştır.[32] Yine Li ve arkadaşlarının 906 hasta üzerinde yaptıkları randomize, paralel kontrollü ve çok merkezli bir araştırmada terazosin, doksazosin tamsulosin, naftopidil, finasterid, epristerid ve kernilton başlanan hastalarda semptom düzelmesinin anlamlı olarak kernilton, doksazosin ve naftopidil verilenlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir.[33] Bizim çalışmamızda ise alfuzosin ve doksazosin arasında etkinlik açısından anlamlı fark bulunmasına rağmen bu farkın örnek grup sayısındaki artış ile anlamsız hale gelebileceği ya da bu durumun çalışmamızdaki olguların demografik özelliklerinin farklı olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yine de bu konuda daha etkili ifadelerin kullanılabilmesi için kanıt düzeyi yüksek olan metanalizler ile geniş olgu sayısına sahip prospektif ve randomize çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu söylenebilir.

Benign prostat hiperplazisi tedavisinde verilen alfa blokörlerin kullanımına bağlı olarak baş dönmesi, baş ağrısı, senkop, postüral hipotansiyon, asteni, nazal konjesyon, akomodasyon bozuklukları ve cinsel işlev bozuklukları gibi yan etkilerin %1-14 arasında görüldüğü ve bunlara bağlı olarak hastaların %1-5'inin verilen tedaviyi yarım bıraktıkları bildirilmektedir.[34-36] Djavan ve arkadaşlarının toplam 507 olguyu içeren plasebo kontrollü çalışmaları değerlendirdikleri bir metaanalizde, sersemlik olarak bilinen yan etkinin tamsulosin ve alfuzosin kullanan hastalarda, terazosin ve doksazosin kullanan hastalara göre daha az ortaya çıktığı buna karşın hemodinamik stabilitenin korunmasında alfuzosinin diğerlerinden daha güvenilir olduğu bulunmuştur.[37] Chapple ve arkadaşlarının 575 hastayı inceledikleri bir başka metaanalizde ise ilaca bağlı yan etkilerin oranı %12-13 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada en sık yan etkiler sersemlik (%6.2) ve ejakülasyon bozukluğu (%5.1) olarak bildirilmiştir.[38]

Alfa blokörlerin kullanımına bağlı olarak görülebilen cinsel işlev bozuklukları daha çok ejakülasyon bozukluğu olarak bilinmektedir. Beyin ve spinal korda bulunan noradrenerjik sistem, erkeklerde cinsel işlevin düzenlenmesinden sorumludur.[39] Noradrenalin, adrenerjik reseptörlerin endojen ligandıdır ve alfa (alfa 1 ve alfa 2) reseptörler üzerinden primer antierektil nörotransmitter olarak bilinmektedir. Alfa blokörler, noradrenalinin alfa reseptörler üzerinden gerçekleştirdiği etkileri bloke ederek cinsel işlevleri etkileyebilirler. Alfa blokörlerin, mesane boynu ve üretradaki alfa reseptörleri bloke etmesi ile retrograd ejakülasyon gelişebilmekte ya da vezikülo seminalis ve vaz deferensteki alfa reseptörlerin bloke olması, ejakülat transportunu bozabilmektedir. Ejakülat hacminin %70'ini oluşturan vezikülo seminaliste alfa reseptörlerin bloke olması, ejakülat hacminde azalmaya neden olabilmektedir.[40] Cinsel fonksiyonlarla ilişkili yan etki açısından en yüksek oranın tamsulosin kullanımına bağlı olduğu görülmektedir. Hellstrom ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ejakülat hacminde azalma, alfuzosin kullanımı ile %21 oranında görülürken bu oranın tamsulosin kulanımı ile %90'ı bulduğu bildirilmektedir.[41] Çalışmamızda da tamsulosin kullanımına bağlı retrograd ejakülasyon %13.5 olarak bulunurken diğer alfa blokörlerde bu yan etkinin olmadığı görülmüştür. Tamsulosinin neden olduğu ejakülatör disfonksiyon, doza bağlı olarak değişmektedir. Günde 0.4 mg tamsulosin kullanımı ile %8.4 olan ejakülasyon bozukluğu oranının, 0.8 mg tamsulosin kullanımı ile %18.1 oranına yükseldiği bildirilmiştir.[42] Çalışmamızda ise tamsulosin 0.4 mg olarak kullanılmıştır. Tamsulosinin ejakülatör disfonksiyon yapma sıklığı, ejakülasyonu kontrol eden periferik ve santral mekanizmalara olan etkisi ile açıklanmaktadır. Tamsulosin, alfa 1A reseptörlerini yüksek afinite ve selektivite ile bloke etme özelliği ile prostata benzer oranda alfa 1A reseptörü içeren vezikülo seminalis kontraksiyonlarını azaltabilmektedir.[43] Tamsulosinin etkisi vaz deferens düzeyinde de belirgindir. Kontraksiyon stimülasyonu modelinde tamsulosinin, alfuzosinin aksine vaz deferens kontraksiyonlarını antagonize ederek kasılma ritmini bozduğu saptanmıştır.[44] Yukarıda bahsedilen periferik mekanizmalara etkisinin yanında tamsulosin, ejakülasyonu kontrol eden santral mekanizmaları da bloke etmektedir. Buna göre 5HT-1A ve

D2 reseptörlerinin ejakülasyonun santral kontrolünden sorumlu oldukları ve tamsulosin tarafından güçlü bir şekilde bloke edildikleri bildirilmiştir.[45,46]

Sonuç olarak, BPH tedavisinde kullanılmaya başlandıkları yıllardan itibaren cerrahi tedavi oranlarını dramatik olarak değiştirip etkinlikleri çeşitli çalışmalarda gösterilen alfa blokör ajanların alternatiflerinin giderek genişlediği ve spesifikleştiği görülmekle birlikte tamsulosin, alfuzosin, terazosin ve doksazosin olarak bilinen spesifik alfa adrenerjik reseptör blokörleri içerisinde hangisinin daha etkin olduğu konusunda tartışmalı sonuçlar olsa da ilk karşılaştırmalı sonuçlar BPH tedavisinde değişik alfa blokör kullanan gruplar arasında anlamlı fark olmadığını ortaya koymaktadır. Bu durumun kliniğe yansıması BPH tanısı ile bir alfa blokör kullanıp fayda görmeyen olgulara farklı bir alfa blokör başlanmasının etkili sonuç vermeyeceği yönündedir. Bununla birlikte klinik pratiğimizde sık olarak göz önünde bulundurduğumuz kılavuzlarda belirtilen kanıt düzeyi yüksek olarak kabul edilen başta metaanalizler olmak üzere iyi düzenlenmiş klinik çalışmalar içerisinden olgu sayısı yüksek olan randomize, çift kör, kontrollü ve plasebo çalışmaların sonuçlarının bu konuya daha fazla ışık tutacağı açıktır.

Kaynaklar

1. Özkeçeli R, Satar N, Anafarta K: Üriner sistem taş hastalığı. Bölüm 15, Temel Üroloji Kitabı. 1998:1559-604.
2. Roehrborn CG ve McConnell JD: "Etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia". In Campbell's Urology, 2002;1297-330.
3. Schwinn Debra A, Roehrborn CG: 1-Adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. Int J Urol. 2008;15:193-9.
4. Roehrborn CG, McConnell JD, Barry MJ: AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2003;170:530-47.
5. Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol. 1992;148:1549-57.
6. Barry MJ: Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 1994;17:495–507.
7. Kirby RS: The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade ? Urology. 2000;56:3–6.
8. Müezzinoğlu T, Lekili M, Gümüş B, Büyüksu C, Atabay B: Manisa İli Selçikli Köyü erkeklerinde alt üriner sistem yakınma prevelansı, prostat ağırlığı ve artık idrar ile bağlantısı: topluma dayalı çalışma. Türk Üroloji Dergisi. 2000;26:332-8.
9. Müezzinoğlu T, Lekili M, Gümüş B, Atabay B: Manisa İli Selçikli Köyü erkeklerinde alt üriner sistem yakınma prevelansı, prostat ağırlığı ve artık idrar ile bağlantısı: topluma dayalı çalışma. Türk Üroloji Dergisi. 2000;26:339-43.
10. McVary KT: BPH: Epidemiology and comorbidities. Am J Manag Care. 2006;12:122-8.
11. Walsh P: Epidemiology, Etiology, pathophsiology and diagnosis of benign prostatic hyperplasia, in Campbell's Urology, R. Walsh, Vaughan, Wein: Editor. 1998:1429-52.
12. Akdaş A, Çam H, Özveri H: Benign Prostat Hiperplazisi, Temel Üroloji, Anafarta K, Editors. 1998:833-53.
13. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ: Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2005;173:1256-61.
14. Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, Cauley JA: Cigarette smoking and serum hormones in men. Am J Epidemiol. 1988;128:796-805.
15. Chopra IJ, Tulchinsky D, Greenway FL: Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. Ann Intern Med. 1973;79:198-203.
16. Husmann DA, Wilson CM, McPhaul MJ, Tilley WD, Wilson JD: Antipeptide antibodies to two distinct regions of androgen receptor localize the receptor protein to the nuclei of target cells in the rat and human prostate. Endocrinology. 1990;126:2359-68.
17. Mudiyala R, Ahmed A: Effect of terazosin on clinical benign prostatic hyperplasia in older adults. Division of gerontology and geriatric medicine, School of Medicine, University of Alabama of Birmingham, USA. J Am Geriatr Soc. 2003;51:424-6.
18. McNeal J., Pathology of benign prostatic hyperplasia: Insight into etiology. Urol Clin North Am. 1990;17:477-86.
19. Caine M: Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am. 1990;17:641-9.
20. Abrams P, Hollister P, Lawrence J, Doyle PT, Sherwood T, Whitaker RH: Bladder outflow obstruction treated with phenoxybenzamine. Br J Urol. 1982;54:530.
21. Caine M, Perlberg S, Shapiro A: Phenoxybenzamine for benign prostatic obstruction; Review of 200 cases. Urology. 1981;17:542-6.
22. Samli MM, Dincel C: Terazosin and doxazosin in the treatment of BPH: results of a randomized study with crossover in non-responders. Urol Int. 2004;73:125-9
23. Borth CS, Beiko DT, Nickel JC: Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: a decade of change. Urology. 2001;57:1082-5.
24. Fitzpatrick JM, Dreikorn K, Khovry S: The medical management of BPH with agents other than hormones or alpha-blockers. Proceedings of the 2nd International Consuitation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) (Cockett ATK, Aso Y, Chatelain C.) Jersey Scientific Communication International. 443, 1993.
25. Andersen JT: Prostatism. III. Detrusor hyperreflexia and residual urine. Clinical and urodynamic aspects and the influence of surgery on the prostate. Scand J Urol Nephrol. 1982;16:25-30.
26. Anikwe RM: Patterns of urinary flow in benign prostatic hyperplasia. Int Surg. 1976;61:433-6.
27. Emberton M, Zinner N, Michel MC, Gittelman M, Chung MK, Madersbacher S: Managing the progression of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: therapeutic options for the man at risk. BJU Int. 2007;100:249-53.
28. Lepor H: Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. Urology. 1998;51:892-900.
29. Kiper A, İmamoğlu A, Tuygun C, Gücük A: Benign prostat hiperpalzisinin semptomatik tedavisinde terazosinin etkinliği ve güvenirliği. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 56;3,2003:165-70.
30. Na YJ, Guo YL, Gu FL: Clinical comparison of selective and non-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonists for bladder outlet obstruction associated with benign prostatic hyperplasia: studies on tamsulosin and terazosin in Chinese patients. The Chinese Tamsulosin Study Group. J Med. 1998;29:289-304.
31. Öztürk U, Eroğlu M, Tuygun C, İmamoğlu A, Kiper A: Benign Prostat Hiperplazisinin Semptomatik Tedavisinde Doksazosin ve Terazosinin Etkinlik ve Yan Etki Karşılaştırması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2005;12:11-14.
32. Bozlu M, Ulusoy E, Cayan S, Akbay E, Görür S, Akbay E: A comparison of four different alpha1-blockers in benign prostatic hyperplasia patients with and without diabetes. Scand J Urol Nephrol. 2004;38:391-5.
33. Li NC, Wu SL, Jin J, Qiu SP, Kong CZ, Song YS, Ye ZQ, Sun G, Sun YH, Sun YC, Wang XF, Na YQ: Comparison of different drugs on the treatment of benign prostate hyperplasia. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2007;15;45:947-50.
34. Chute CG, Panser LA, Girman CJ: The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. J Urol. 1993;150:85–9.
35. Lowe F: Alpha 1-adrenoceptor blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Prostatic Disease. 1999;2:110-9.
36. MacDonald R and Wilt TJ. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: A systematic review of efficacy and adverse effects. Adult Urology. 2005;66:780-8.
37. Djavan B, Marberger M: A meta-analysis on the efficacy and tolerability of α1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol. 1999;36:1-13.
38. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Abrams P: Tamsulosin, the first prostate-selective α1a-adrenoceptor antagonist. Eur Urol. 1996;29:155-67.
39. Andersson KE, Hedlund P, Alm P: Symphatetic pathways and adrenergic innervation of the penis. Int J Impot Res. 2000;12:1-8.
40. Mann T, Lutwak Mann C: Male reproductive function and semen. Berlin: Springer-Verlag 1981;1:171-93.
41. Hellstrom WJG, Sika SC: Effects of Acute Treatment With Tamsulosin Versus Alfuzosin on Ejaculatory Function in Normal Volunteers. J Urol. 2006;176:1529-33.
42. Narayan P, Lepor H: Long Term, open–label phase III multicenter Study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Urology. 2001;57:466-70.
43. Giuliano F, Bernabe J, Droupy S: A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats, BJU Int. 2004;93:605-8.
44. Tambaro S, Ruiu S, Dessi C: Evaluation of tamsulosin and alfuzosin activity in the rat vas deferens: Relevance to ejaculation delays. J Pharmacol Exp Ther. 2005;312:710-7.
45. Pulito V, Li X, Varga SS: An investigation of the uroselective properties of four novel alpha 1a-adrenergic receptor subtype-selective antagonists. J Pharmacol Exp Ther. 2000;294:224-9.
46. Andersson KE, Willie MG: Ejaculatory dysfunction: Why all the alpha-blockers are not equal. BJU Int. 2003;92:876.