

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ'NDE MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

MEDICAL TREATMENT MODALITIES FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Murat DEMİRBAŞ, Çetin DİNÇEL

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji A.D. Afyon

ÖZET: Benign prostat hiperplazisi erkeklerde en sık görülen hastalıklardan birisidir ve seksen yaşına kadar yaşayan hastaların %30'u BPH nedeniyle çeşitli tiplerde cerrahi girişim ile tedavi edilmektedir. Prostata yönelik cerrahi girişimlerin sanıldığı kadar masum olmaması, son yıllarda BPH'nde medikal tedavide önemli gelişmelerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu derlemede BPH'nde güncel medikal tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

[Anahtar kelimeler: Benign prostat hiperplazisi alfa blokörler, medikal tedavi]

ABSTRACT: Benign prostatic hyperplasia is a very common disease among men and 30% of male population up to eighty years old, undergo various types of surgical intervention for BPH. Surgical modalities for BPH have their own complications and this condition have brought important developments in medical therapies for BPH in recent years. In this article, current medical therapies for BPH were reviewed with current literature.

[Key words: Benign prostatic hyperplasia, alpha blockers, medical treatment]

Benign prostat hiperplazisi erkeklerde en sık görülen hastalıklardan birisidir ve seksen yaşına kadar yaşayan hastaların %30'u BPH nedeniyle çeşitli tiplerde cerrahi girişim ile tedavi edilmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 1.7 milyon BPH hastası muayenesi ve 300.000 prostatektomi uygulandığı bildirilmiştir. Prostatektomi etkin ve güvenli bir tedavi şekli olarak uzun yıllar geniş kabul görmüştür (2). Ancak, 1989'da Mebus'un yaptığı değerlendirme, prostatektominin sanıldığı kadar başarılı ve sorunsuz bir ameliyat olmadığını ortaya çıkarmıştır (3). %0.2 mortalite, %16 morbidite ve 10 yılda %15 reoperasyon gereksinimi saptanmıştır. Ayrıca, bir grup hafif semptomlu olgu da, başka seçenekler olmadığından gereksiz yere ameliyat edilmiştir. BPH'nin bu geleneksel tedavisi glandın hacmini azaltmaya yöneliktir. Ancak, günümüzde terapötik amacın histolojik BPH'nin klinik hastalık haline dönüşmesinin engellenmesi olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla yapılması gereken, prostatik üretra düzeyindeki basıncın

azaltılmasıdır. Bunu sağlamak için prostatın total cerrahi eksizyonunun gerekliliği tartışılmaya başlanmış ve daha az radikal tedaviler gündeme gelmiştir (4).

Bu derlemede, benign prostat hiperplazisinde uygulanan medikal tedaviler literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

MEDİKAL TEDAVİLER

1-ALFA BLOKÖRLER

Benign prostat hiperplazisinde idrar akımının bozulmasının birbiriyle ilişkili iki komponenti vardır. Bunlar 1. mesane boşalmasını obstrükte eden hiperplazik prostat kitlesinin neden olduğu "statik - anatomik" komponent, 2. BPH'ne bağlı artmış üretral düz kas tonusunun neden olduğu "dinamik" komponent olarak tanımlanabilir. Bu iki komponentten ayrı olarak detrusörün kontraktilite yeteneği de semptomların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. BPH'nin geleneksel tedavisi olan prostatektominin

amacı, esas olarak statik komponentin ortadan kaldırılması iken alfa-blokörler obstruksiyonun dinamik komponenti üzerine etkilidir (1). BPH’de obsruksiyona dinamik komponentin %40 oranında katkısı olduğu gösterilmiştir (5). Prostat, prostat düz kası, mesane boynu ve üretra sempatik sinir sistemince inerve edilmektedir ve prostat stromasının düz kas liflerinde yer alan adrenerjik reseptörler esas olarak α -1 adreno reseptörlerdir (6). Bu bulgulardan yola çıkarak ilk kez Caine, 1976’da, BPH’li hastaların semptomatik tedavisinde α -blokörleri kullanmış ve bu ilaçların detrusör kontraksiyonlarını bozmaksızın, mesane boynu ve prostatik üretra basınçlarını etkin şekilde düşürdüğünü göstermiştir (7). Yapılan ayrıntılı çalışmalar

sonucunda α -1 reseptörlerin a,b ve d subgrupları olduğu, asıl olarak prostat düz kas tonusu ile ilgili reseptör grubunun α -1a olduğu bulunmuştur (8). Bugün için tanımlanmış 3 farklı α -1 adrenerjik reseptör alt grubu dışında daha başka α -1 reseptörlerin de olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır (9). Bu olası α -1 adrenerjik reseptör alt tipleri henüz ne tam olarak tanımlanmış ne de üretra sistemdeki dağılımları ve fonksiyonları belirlenmiştir. Ancak yakın gelecekte bunların tanımlanması ile birlikte haritalarının da çıkarılması sürpriz olmayacaktır.

BPH tedavisinde kullanılan α -blokörler, reseptör alt grubunun selektivitesi ve yarılanma ömürlerine göre sınıflandırılabilirler. Bu sınıflama Tablo1’de gösterilmiştir.

Tablo1. BPH tedavisinde kullanılan alfa-blokörler

Non-selektif alfa-blokörler	Fenoksibenzamin Fentolamin Nisergolin Timoksamin
Olası alfa-blokörler	Ketanserin
Selektif alfa-1 blokörler	Prazosin Alfuzosin İndoramin
Selektif uzun etkili alfa-1 blokörler	Terazosin Doksazosin Tamsulosin

Fenoksibenzamin:

BPH için ilk kez Caine tarafından kullanılan ilaçtır (7). Non-selektif α resptör blokörüdür ve α -1, α -2 reseptör afinitesi eşittir.Yan etkilerinin fazla olması ve deneysel olarak mutajenik olması nedeni ile kullanılmamaktadır (10).

Fentolamin: Yalnızca deneysel olarak kullanılmış bir non-selektif α -blokörüdür. Hızlı ve kısa etkilidir.Cerrahi sonrası üriner retansiyonda veya feokromasitoma cerrahisinde dikkatli monitörizasyonla kullanılabilir (11).

Nisergolin, Timoksamin: Alfa-blokör özellikleri in vivo ve in vitro olarak gösterilmiş ve BPH’nde etkin olduğu bildirilmiş ilaçlardır (12).

Ketanserin: Serotonin antagonisti olan olası α adrenerjik reseptör olan ilacın BPH kullanımında etkili olduğu bildirilmiştir (13).

Prazosin: BPH tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilk spesifik α -1 blokördür.Yarı ömrü 3 saattir.İlk klinik çalışma sonuçları Hedlund ve ark. tarafından yayınlanmış, semptomlarda anlamlı azalma, idrar akımında artma ve rezidüel idrar hacminde anlamlı azalma olarak bildirilmiştir. Göreceli dezavantajı ilk doz fenomenidir ve ciddi ortostatik hipotansiyona neden olabilir bu nedenle 0.5-1 mg/gün gibi düşük dozlarda başlanması uygundur (12,14). Prazosin kullanılan birkaç hastada priapizm bildirilmiştir(19).

Alfuzosin:

Selektif α -1 reseptör blokörü bir kinazolin türevidir. Alfa-1 afinitesi, α -2'ye göre 40 kat daha fazladır. Yarılanma ömrü 5 saattir. İlk kez 1985 yılında Ramsay ve ark. tarafından yayınlanan çift kör plasebo kontrollü çalışma sonuçlarına göre iritativ semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlenmiştir (15). Standart, SR (yavaş salınımlı) formu mevcuttur. SR formu ile yapılan çalışmalar sonucunda önemli semptomatik düzelme sağlanırken ilaca bağlı vazodilatör etkilerin en aza indiği saptanmıştır (16). Yaşam kalitesinin değerlendirildiği çok merkezli çalışmalarda da alfuzosinin etkin ve güvenli olduğu bildirilmektedir (17).

İndoramin:

Kısa etkili α -1 blokörü olan indoramin, 5-hidroksi-triptamin antagonistidir. Yapılan çalışmalarda belirgin semptomatik düzelme bildirilmiştir (18).

Terazosin:

Kinazolin türevi olan ilacın α -1 reseptör afinitesi α -2'ye göre 400 kat daha fazladır. Yarılanma ömrü 12 saattir. Geniş serili plasebo kontrollü, çift kör çalışmalarda terazosinin semptom skorları ve maksimum akım hızları açısından plaseboya belirgin üstünlüğü bildirilmiştir (20). Yüksek dozlarda daha iyi sonuç alınmakla birlikte yan etkileride artmaktadır (21).

Doksazosin:

Serum yarılanma ömrü 22 saat olan, en uzun etkili selektif α -1 blokördür ve α -1 reseptör afinitesi α -2'ye göre 100 kat daha fazladır. Yapılan bir çok çalışmada semptomlarda belirgin düzelmeye neden olduğu ve bu düzelmenin ilacın plazma konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (22,23). En belirgin yan etkisi hipotansiyondur. Hipertansif hastalarda hipotansiyon etkisi, normotansif hastalara göre daha belirgindir. Uzun süreli çalışmalarda etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (24).

Tamsulosin:

Son yıllarda kullanılan diğer bir uzun etkili selektif α -1 blokördür, yarılanma ömrü 10 saattir. Tamsulosin α -1a reseptör selektif olan ilk α blokördür. Plasebo kontrollü, çift kör randomize yapılan çok merkezli çalışmalarda obstrüktif ve iritativ semptomlarda anlamlı bir düzelme sağladığı gösterilmiştir (25). Diğer α -1 reseptör antagonistlerinde nadir görülen ve doza bağımlı en önemli yan etkisi anormal ejakülasyondur. Diğer antihipertansiflerle beraber güvenle kullanılabilir (21). Uzun dönem kullanımda oldukça güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir (27).

ALFA-BLOKÖRLERİN YAN ETKİLERİ

Alfa-blokör tedavisinde gözlenen yan etkiler, vücudun diğer sistemlerindeki, özellikle de kardiyovasküler α -reseptör blokajına bağlıdır. Bu nedenle selektif olmayan α -blokörlerle daha fazla yan etki ortaya çıkmaktadır (28). Alfa-blokörlerin BPH'ndeki olumlu etkileri α -1 reseptör, istenmeyen etkileri ise α -2 reseptör blokajına bağlanmaktadır. Baş dönmesi, senkop, postüral hipotansiyon, halsizlik, asteni, baş ağrısı, grip benzeri sendrom, nazal konjesyon, ve akomodasyon bozukluğu α -blokörlerle genellikle plasebodan daha sık görülmektedir (29).

Selektif α -1 blokörlerin plazma lipid profillerine olumlu etkisi vardır. Fibrinolitik arttırırlarken, trombosit agregasyonunu da azaltırlar (30).

2-5-ALFA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ:

İlk kez 1963 yılında Farnsworth ve Brown tarafından testosteronun prostat içinde 5 alfa-redüktaz tarafından dihidrotestosterona dönüştürüldüğü bulunmuş sonrasında Bruchovsky ve Wilson 1968 yılında dihidrotestosteronun prostatik büyümeye neden olan asıl androjen olduğunu göstermişlerdir (31). Bin-dokuz-yüz-yetmiş-dört yılında Imperato-Mc Ginley tarafından konjenital 5 alfa-redüktaz eksikliği olan hastalarda prostatın gelişmediği ya da non-

palpabl olduğu bildirilmiştir(32). 5 alfa-redüktaz enziminin BPH gelişimindeki önemli rolünün saptanmasından sonra 5 alfa-redüktaz enzim inhibitörleri BPH'nin medikal tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 5 alfa-redüktaz enziminin tipI ve tipII formları mevcuttur ve intraprostatik major formun tipII olduğu bilinmektedir(33). Bu grup ilaçlardan en çok bilinen finasterid,azasteroid grubundadır.

Plasebo kontrollü yapılan çalışmalar sonucunda finasteridin dihidrotestosteron düzeylerinde %60-70 düşme, prostat hacminde %25 azalma, semptom skorlarında %25 iyileşme ve maksimum akım hızında %25 artma izlenmiştir(34). Finasterid'in etkisi 40gr. üzerindeki prostatlarda belirgindir,daha küçük prostatlarda etkisi plasebodan farklı değildir(21). Yapılan çalışmalarda akut idrar retansiyonu riskini anlamlı şekilde azalttığı ortaya konmuştur(35).

En sık görülen yan etkileri libido kaybı, ejakülasyon bozuklukları, erektil disfonksiyondur(36).

Finasteridin bir diğer önemli etkisi ise subüretal prostatik mikrodamar dansitesini azaltarak BPH'ne bağlı hematuriler ve post prostatektomi hemorajilerde tedavi edici etkisinin olmasıdır(37).

Son zamanlarda 5 alfa-redüktaz tipI tarafından üretilen dihidrotestosteronun BPH'nin devamlılığı üzerinde etkili olduğu gösterilmiş ve 5 alfa-redüktaz tipI ve tip II'yi inhibe eden ilaçlar üzerinde çalışmalar başlatılmıştır. Bu ilaçlar şunlardır; GI 198745 (Glaxo-Wellcome), PNU 157706 (Pharmacia-Upjohn), FR 146687 (Fujisawa-Osaka), LY 320236 (Lilly). (37).

3-HORMONAL TEDAVİLER

Antiandrojenler, LHRH agonistleri, aromataz inhibitörleri hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen üzerindeki, kimyasal işlemleri değişik düzeylerde bozarak veya durdurarak büyümüş prostat bezi üzerinde etkili olmaktadır(38).

4-FİTOTERAPİ

Antik çağlardan beri bitki özlerinin benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir.Milattan önce 15. yüzyılda eski Mısır papirüslerinde bu özlerin aynı amaçla kullanıldığı yazılmakta ve halen Japonya ve bir çok Avrupa ülkesinde (en sık Almanya'da) yaygın olarak kullanılmaktadır(39).

Sık kullanılan fitoterapotik maddeler ve ekstreler şunlardır; Polen özleri, Seronea repens, Secalea cereale, Hypoxis rooperi, Pygeum africanum, Cucurbita pepo, Populus tremula, Echinacea purpura, Herba.

Plasebo kontrollü çalışmaların sonucunda fitoterapotik ajanların etkisinin plasebo etkisi ile sınırlı olduğu görülmektedir. Bu ajanların BPH tedavisinde rasyonel bir tedavi seçeneği olabilmeleri için uzun süreli, çift kör, randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır(21).

KAYNAKLAR

1. Jardin A. Alpha-blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. Non surgical treatment of BPH (Fitzpatrick JM,ed). NewYork, Churcill Livingstone. 63,1992.
2. Lepor H, Stoner E. Long term results of medical therapies for benign prostatic hyperplasia. Curr.Opin.Urol. 5:18,1995.
3. Mebust WK,Holtgrewe HL,Cockett ATK et al: Transurethral prostatectomy immediate and postoperative complications.A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3855 patients. J Urol, 141:243-247, 1989.
4. de Campos Feire G: BPH: The basis of pharmacological treatment.Non-Surgical treatment of BPH (Fitzpatrick JM,ed) London, Churchill Livingstone 47, 1992.
5. Shapiro E, Hartando J, Lepor H. Antidesmin vs. anti-actin for quantifying the area density of prostate smooth muscle. Prostate, 20:259-267,1992.
6. Caine M, Raz S, Ziegler M:Adrenergic and cholinergic receptors in the human

- prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br. J Urol*, 47:193-202, 1975.
7. Caine M: The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic obstruction. *Br.J Urol*, 48:255-263, 1976.
 8. Ford AP, Williams TJ, Blue DR, et al: Alpha-1 adrenoceptor classification: sharpening occan's razor. *Trends Pharmacol Sci*, 15:167-170, 1994.
 9. Porter JE, Dowd FJ, Abel PW: Atypical adrenergic receptors on the rat parotid gland acinar cell. *J Pharmacol Exp.Ther*, 263:1062-1067, 1993.
 10. Caine M, Perlberg S, Shapiro A: Phenoxybenzamine for benign prostatic hypertrophy. *Urology*, 17:542-546, 1981.
 11. Olsson CA, Siroky MB, Krane RJ: The phentolamine test in neurologic bladder dysfunction. *J Urol*, 117:481-485, 1977.
 12. Caine M: Alpha-adrenergic blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 17:641-649, 1990.
 13. Horby-Petersen J, Schmidt PF, Meyhoff HH et al: The effects of a new Serotonin receptor antagonist (ketanserin) on lower urinary tract function in patients with prostatism. *J Urol*, 133:1094-1098, 1985.
 14. Hedlund H, Andersson KE, Ek A: effect of Prazosin in patients with benign prostatic obstruction. *J Urol*, 130:275-278, 1983.
 15. Ramsay JWA, Scott GI, Withfield HN. A double blind controlled trial of a new alpha-1 blocking drug in the treatment of bladder outflow obstruction. *Br J Urol* 57:657-659, 1985.
 16. Buzelin JM, Geffriaud-Ricouard C, Delauche-Cavallier MC, et al: A double-blind placebo- controlled trial of sustained- release alfuzosin in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 153(Suppl): 274A, 1995.
 17. Lukacs B, Mc Carthy C, Grange JC et al: Long-term quality of life in patients with benign prostatic hypertrophy: preliminary results of a cohort survey of 7093 patients treated with an alpha-1 adrenergic blocker, alfuzosin. *Eur Urol*, 24(Suppl1): 34-40, 1993.
 18. Stott MA, Abrams P. Indoramin in the treatment of prostatic bladder out-flow obstruction. *Br J Urol*, 67:499-501, 1991.
 19. Banos JE, Bosch F, Farre M: Drug induced priapism. Its aetiology, incidence and treatment. *Med Toxicol. Adverse Drug Exp*, 4:46-58, 1989.
 20. Lepor H, Laddu A: Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: The United States experience. *Br. J Urol*, 70(suppl1:2-9), 1992.
 21. Clifford GM, Farmer RDT: Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: A review of the literature. *Eur.Urol* 38:2-19, 2000.
 22. Janknegt RA, Chapple CR: Efficacy and safety of the alpha-1 blocker doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Analysis of 5 studies. *Doxazosin Study Groups. Eur Urol*, 24:319-326, 1993.
 23. Fawzy A, Vashi V, Chung M et al: Clinical correlation of maximal urinary flow rate and plasma doxazosin concentrations in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *The Multicenter Study Group. Urology*, 53:329-335, 1999.
 24. Lepor H, Kaplan SA et al: Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. *The Multicenter Study Group. J Urol*, 157:525-530, 1997.
 25. Yamada S, Tanaka C et al: High-affinity specific (3H) tamsulosin binding to alpha 1-adrenoreceptors in human prostates with benign prostatic hypertrophy. *Urol Res*, 22:273-278, 1994.
 26. Chapple CR, Wyndaele JJ et al: Tamsulosin, the first Prostate-selective alpha 1A-adrenoreceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo controlled, multicenter studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). *European Tamsulosin Study Group. Eur Urol* 29:155-167, 1996.
 27. Lepor H: Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: Placebo-controlled, double-blind extension of phase III

- trial.Tamsulosin Investigator Group. Urology, 51:901-906,1998.
28. Caine M, Perlberg S, Shapiro A: Phenoxybenzamine for benign prostatic hypertrophy. Urology, 17:542-546,1981.
 29. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC et al: Long-term treatment of benign prostatic hypertrophy with alfuzosin: A 24-30 month survey BPHALF Group. Br J Urol, 74:579-584,1994.
 30. Eri LM, Tueter KJ: Alpha-blockade treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol,154:923-934,1995.
 31. Kirby RS,Christmas TJ: Benign Prostatic Hyperplasia. Mosby International, p.112,1997.
 32. Imperato-Mc Ginley J, Guerro L et al: Steroid 5 alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. Science,186:1213-1215,1974.
 33. Bruchovsky N, Rennie PS, Batzold FH et al: Kinetic parameters of 5 alpha-reductase activity in stroma and epithelium of normal, hyperplastic and carcinomatous human prostates. J Clin Endocrinol Metab. 67:806-816,1988.
 34. Stoner E: Maintenance of clinical efficacy with finasteride therapy for 24 months in patients with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group.Arch Intern Med 154:83-88,1994.
 35. Anderssen JT,Nickel JC,Marshall Vr et al: Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patientswith symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology 49:839-845,1997.
 36. Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind, placebo-controlled multicenter study.PROWESS Study Group. Urology 51:677-686,1998.
 37. Steers WD: 5Alpha-reductase activity in the prostate. Urology 58:Suppl 6A,17-24,2001
 38. Özyurt M: Hormonal tedaviler; Benign Prostat Hiperplazisi Özen-Özkardeş. Hekimler Yayın Birliği Bölüm III-1D 172-176,1996.
 39. Kadioğlu A, Köksal İT: Benign Prostat Hiperplazisinde Konservatif İzlem ve Fitoterapi; Benign Prostat Hiperplazisi Özen-Özkardeş. Hekimler Yayın Birliği Bölüm III-1A 137-144,1996.

Yazarlar:

M. DEMİRBAŞ: Yrd. Doç. Dr. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D, Afyon

Ç. DİNÇEL: Doç. Dr. Afyo Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji A.D, Afyon

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Murat DEMİRBAŞ, Afyon Kocatepe Üniversitesi Üroloji A.B.D AFYON

Tel: 0 272 217 17 63

Faks: 0 272 217 20 29

E-mail: muratcan@superonline.com