

HİPERTANSİYONUN BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ OLGULARDA DOKSAZOSİN TEDAVİSİNE ETKİSİ

THE EFFECT OF HYPERTENSION THE TREATMENT OF DOXAZOSIN ON BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA PATIENTS

MİROĞLU C., KENDİRCİ M., HORASANLI K., SAPORTA L., GÜMÜŞ E., BAŞARAN G.

ÖZET

Hipertansif kişilerde artmış adrenerjik etki nedeniyle mesane boynu ve prostatik üretrada baskın olan alfa-1 adrenerjik reseptörlerde idrar akımının korunması amacıyla 'Down Regulation' olabilir. Bu kuramsal yaklaşımdan yola çıkarak benign prostat hiperplazili ve hipertansiyonlu olguların alfa-1 adrenerjik reseptör blokörlerinden nasıl etkilendiklerini araştırmayı amaçladık.

Semptomatik benign prostat hiperplazisi (BPH) olan 22 normotansif ve 24 hipertansif olguya 4 mg/gün Doksa-zosin verilerek maksimum idrar akım hızı (MFR), ortalama idrar akım hızı (AFR) ve uluslararası prostat sempton skorundaki (IPSS) değişimler değerlendirildi. Normotansif grupta ortalama MFR'deki artış hipertansif gruba göre 0.57 ml/s daha fazla ($p>0.05$) ve ortalama AFR'deki artış da 0.31 ml/s ($p>0.05$) daha fazla bulundu. Ancak bu fark-lar istatistiksel bakımdan anlamsız olsa da MFR ve AFR'deki artışların hep normotansif grup lehinde görülmesi çok geniş şekilde bu çalışmanın yinelenmesinin gerektiğini düşündürmektedir.

ABSTRACT

There may be 'Down Regulation' in alpha 1 adrenergic receptors predominant in urinary bladder and prostatic urethra for protecting the urinary flow due to the increased adrenergic effect in hypertensive patients. Related with this theoretical approach we aimed to investigate how patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and hyper-tension are effected from alpha 1 adrenergic receptor blockers.

Changes in maximum flow rate (MFR), average flow rate (AFR) and international prostate symptom score (IPSS) were evaluated by administration of Doxazosin 4 n.g/day in 22 normotensive and 24 hypertensive patients with symptomatic BPH. The mean MFR and AFR increase in normotensive group was found to be 0.57 ml/sec ($p>0.05$) and 0.31 ml/sec ($p>0.05$) higher respectively compared to the hypertensive group. Although this differ-ences are statistically insignificant, the presence of increase in MFR and AFR always in normotensive group suggests that this study should be repeated in an extensive way.

ANAHTAR KELİMELER: Benign prostat hi-perplazisi, hipertansiyon, doksa-zosin, alfa-1 ad-renerjik reseptör

KEY WORDS: Benign prostatic hyperpla-sia, hypertension, doxazosin, alpha-1 adrenergic receptors

Dergiye geliş tarihi: 14.07.1998

Yayına kabul tarihi: 10.11.1998

Şişli Etfal Hastanesi 2. Üroloji Kliniği / İstanbul.

GİRİŞ

Benign prostat hiperplazisi 50 yaştan itibaren giderek artan oranlarda ve yaşam kalitesini bozacak ciddiyette semptomlarla yaşlı erkeklerde en sık rastlanan hastalıklardan biridir.¹ Yüzde doksanbeşi idiyopatik yani primer hipertansiyon olmak üzere yüksek tansiyon insidansı 50-59 yaş arasında % 44, 60-69 yaş arasında % 54, 70-79 yaş arasında ise % 64 oranında bildirilmektedir.² Bu epidemiyolojik kanıtlara göre semptomatik benign prostat hiperplazisi (BPH) erkeklerin önemli bir kısmında aynı zamanda hipertansiyon da vardır. Antihipertansif olarak kullanılan alfa-1 adrenerjik reseptör blokörlerinin semptomatik BPH'nın da tedavisine girmesiyle iki hastalığın tek bir ilaçla tedavi edilebilir olması önemli bir avantaj sağlamaktadır. Hipertansif kişilerde, artmış adrenerjik etki nedeniyle mesane boynu ve prostatik üretrada baskın alfa-1 adrenerjik reseptörde idrar akımının korunması amacıyla bir 'Down Regulation' olabilir. Dolayısıyla hipertansif ve normotansif BPH'lı olgularda mesane boynu ve prostatik üretradaki alfa-1 adrenerjik reseptör dağılımında farklılıklar olabilir. Bu kuamsal yaklaşımdan yola çıkarak, hipertansif ve normotansif BPH'lı olguların alfa-1 adrenerjik reseptör blokörlerinden nasıl etkilendiklerini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM/HASTALAR

Bu çalışma, semptomatik BPH'lı 22'si normal tansiyonlu ve 24'ü kan basıncı 160/90 mmHg üzerinde olan yüksek tansiyonlu toplam 46 olguda yapıldı. Prostat volümü ≤ 60 cc ve rezidüel idrarı volümü ≤ 200 cc olan, en az 150 ml idrar çıkarmak koşuluyla maksimum akım hızı (MFR) 4 ile 12 ml/s arasında değişen ve uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) 10'un üzerinde olan BPH'lı olgular çalışmaya dahil edildi.

Daha önce mesane boynu ve prostat cerrahisi geçirenler, üroflovetrik çalışmayı ve skorlamayı etkileyebilecek BPH dışı hastalık bulguları olanlar, son 1 ay içinde üretral kateterizasyon geçiren olgular, belirgin karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar, kardiyovasküler sistem bozukluğu olanlar, malign hastalık ve ciddi psikolojik sorunları olanlar, son 1 ay içinde alfa-1 adrenerjik

reseptör blokörleriyle tedavi edilmiş olgular çalışmaya alınmadı. İki kollu prospektif çalışmada gruplar, yukarıdaki dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerini izleyerek, yüksek tansiyonlu ve normal tansiyonlu oluşlarına göre kendiliğinden oluştu. Protokola göre akşam yemeğini takiben 4 mg/gün dozunda doksazosin hastalara verildi. Bu dozu takiben 1,2,4, ve 8. haftalarda ayakta ve oturur durumda hastaların kan basıncı kontrolleri yapıldı. Üroflovetrik ile idrar akım hızları ve IPSS değerlendirmeleri yinelenildi. Bulgular yüzdelik ve eşlendirilmiş T testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

22 normal tansiyonlu (Grup N) ve 24 yüksek tansiyonlu (Grup H) çalışma grubunun yaş ortalaması birbirine yakındı (sırasıyla 66 ve 68 yaş). Ortalama prostat volümü 40ml ve rezidüel idrar miktarları 80ml civarında olup birbirleriyle benzer bulundu. Çalışma öncesi N grubunda ortalama kan basıncı 129/80 mmHg, H grubunda 174/96 mmHg idi. MFR, ortalama akım hızı (AFR) ve IPSS bulguları birbirine benzerdi (Tablo-1, $P>0.05$), Mann Whitney U).

Tablo-1 Farklı hasta grubunda doksazosin ile tedavi öncesi bulgular.

Hastalar	No	MFR (ml/s)	AFR (ml/s)	IPSS	KB (mmHg)
Normotansif	22	9.12	4.26	18.5	129/80
Hipertansif	24	9.30	4.42	17.1	174/96
Toplam	46	9.21	4.34	17.8	174/96

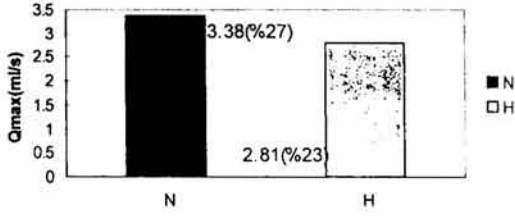
Çalışmanın 8. haftasında toplam 46 hastada ortalama MFR 12.30 ml/s (3.1 ml/s'lik artış, $p<0.05$), ortalama AFR 5.47 ml/s (1.13 ml/s'lük artış, $p<0.05$) ve ortalama IPSS 10 (7.8 puan azalma, $p<0.05$) bulundu. Yani doksazosinin her iki grupta (H+N) idrar akım hızları ve IPSS bulguları üzerine etkinliği anlamlı bulundu (Tablo-2).

Tablo-2: Doksazosin ile tedavinin 8. haftasında gruplarındaki idrar akım hızları, semptom skoru ve kan basıncı değişiklikleri.

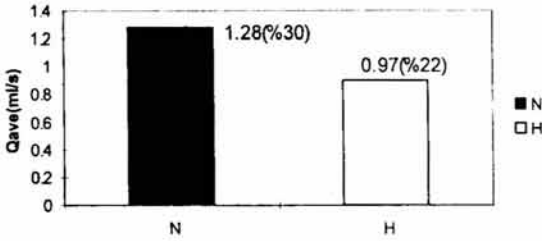
Hastalar	No	MFR (ml/s)	AFR (ml/s)	IPSS	KB (mmHg)
Normotansif	22	12.50	5.54	10.3	118/77
Hipertansif	24	12.11	5.39	9.6	135/79
Toplam	46	12.30	5.47	10	135/79

Normotansif gruptaki ortalama MFR artışı hipertansif gruba oranla 0.57 ml/s (Grafik-1) ve AFR'de 0.31ml/s (Grafik-2) daha fazla bulundu. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Gruplar arasında IPSS değişimi açısından da birbirlerine göre anlamlı fark bulunmadı ($p<0.05$).

Ortalama MFR Değişimleri


Grafik-1: Her iki grupta ortalama MFR değişimi ($p>0.05$).

Ortalama AFR Artışı


Grafik-2: Her iki grupta ortalama AFR değişimi ($p>0.05$).

Hipertansif grupta sistolik kan basıncında 39 mmHg azalma, normotansif grupta 11 mmHg azalma saptanırken, diastolik kan basıncı hipertansif grupta 17 mmHg, normotansif grupta 3 mmHg azaldı. Kan basıncındaki düşüş hipertansif grupta istatistiksel bakımdan anlamlı iken normotansif grupta anlamsız bulundu.

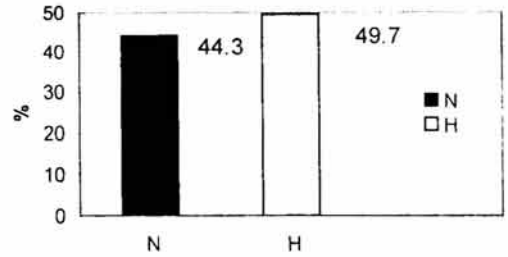
TARTIŞMA

Genel olarak hipertansif ve normotansif olmak üzere her iki gruptaki BPH'nın tedavisinde doksazosinin etkinliği MFR'de % 33.6 (ortalama

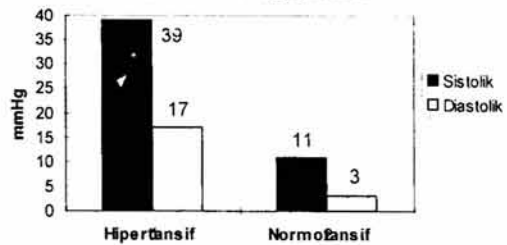
3.1 ml/s) ve AFR'de %26 (ortalama 1.1 ml/s) artış ve IPSS'undaki % 54 (7.8 skor) azalma ile bir kez daha doğrulanmıştır.

Bu çalışmada değişik kan basıncına sahip BPH'lı hastalarda doksazosinin etkinliğinde; normotansif grup lehine MFR'de 0.57 ml/s'lik (% 4) (Grafik-1), AFR'de 0.31 ml/s'lik (% 8) bir fazlalık (Grafik-3) saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Her iki gruptaki IPSS değişimleri arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Grafik-4). Bu bulguların literatürde uyumlu olduğu görülüyor.^{3,4} Ancak, çalışmalar daha dikkatli bir şekilde incelendiğinde istatistiksel bakımdan anlamlı olmasa da tüm çalışmalarda MFR'deki artışın hep normotansif gruplarda daha iyi olduğu görülüyor. Örneğin Kirby'nin çalışmasında normotansif grupta hipertansif gruba oranla MFR % 5 ve AFR % 7 daha iyi bulunmuştur.³ Hatta, yalnızca hipertansif grupta idrar akım hızındaki artışlar olgu sayısındaki yetersizlik yüzünden (19 olgu) istatistiksel olarak da anlamlı bulunmamıştır.

IPSS Değişimleri


Grafik-3: Her iki grupta IPSS'deki yüzde değişimi ($p>0.05$).

Kan Basıncı Değişiklikleri


Grafik-4: Doksazosin ile tedavi sonrası her iki gruptaki ortalama kan bas. değişiklikleri ($p>0.05$).

Lepor ve arkadaşları normotansif grupta 4mg/gün'lük dozda elde ettikleri MFR'deki artışı hipertansiflerde ortalama 6.4mg/gün'lük doz ile elde ettiklerini bildirmişlerdir.⁴ Fawzy ve arkadaşları yalnız normotansif BPH'larda çalışarak 4mg/gün'lük doksazosin dozu ile MFR'de 2.9 ml/s'lik bir artış bulurken, Gillenwater ve arkadaşları hipertansif BPH'larda aynı dozda MFR'de 2.3 ml/s'lik bir artış bulmuşlardır.^{5,6}

Daha önce de belirttiğimiz gibi bu sonuçlar doksazosinin etkinliğinin, normotansif BPH'lı olgularda daha fazla olduğunun kanıtları değildir. Ancak ve Kirby ve de Lepor ve arkadaşlarının çalışmalarında doksazosinin normotansif ve hipertansif BPH'lardaki etkisinde istatistiksel bakımdan anlamlı bir fark olmadığını söylemek olası değildir.^{3,4} Dolayısıyla bizim çalışmamız dahil literatürdeki bulgular doksazosinin normotansif BPH'lı olgularda daha etkili olduğu düşüncesini uyandırmaktadır. Literatürde bu kuşkuaki mantığı destekleyen bulgular vardır.

Reseptörlerin hücre ve dokulardaki dağılımı günden güne hatta dakikadan dakikaya değişiklik gösterebilmektedir.⁷ Bazan bu reseptör sayılarında azalma (down regulation) doku ve hücrelere gelen aşırı sitimülasyonlardan kurtulmayı ve korunmayı sağlar. Örneğin doksazosinle kan basıncındaki düşüşün hipertansif olgularda normotansiflere oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla oluşu^{3,4} hipertansif olgularda doksazosinin etkileyeceği alfa-1 adrenerjik reseptör aktivitesinin artmış olmasıyla açıklanabilir.^{8,9,10} Özellikle esansiyel hipertansiyonlu olgularda artmış sempatik aktiviteye karşı prostat ve mesane boyunda tonusun ayarlanması ve işeme fonksiyonunda önemli rolünün olduğunu bildiğimiz alfa-1 adrenerjik reseptör sayısında (etkiden korunma amacıyla) azalma olması da beklenebilir. Literatürde bu bakımdan yapılmış araştırma yoktur.

BPH'lı olgularda prostat dokusunda alfa-1 adreno reseptör ekspresyonunda artış olduğu kanıtlandığına göre,^{11,12,13} eğer hipertansiyona karşı prostatta alfa-1 adrenerjik reseptörlerde bir 'down regulation' geliyorsa normotansif BPH'lıların doksazosine yanıtının daha iyi olması beklenebilir. Bu yorumun açıklanması açısından normotansif ve hipertansif BPH'lı olgularda alfa-1 adreno reseptör ekspresyonları incelenmeli ve

gereken sayıda olguyla çift kör plasebo kontrolü, kesin istatistiksel yorumların yapılabileceği klinik araştırmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda ve literatürde hipertansiyonlu ve hipertansiyonsuz BPH'lı olgularda doksazosinin etkisinin farklı olmadığı görüntüsüne rağmen konuya spesifik deneysel çalışmalara ve büyük olgu gruplarını içeren klinik istatistiksel çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Guess HA: Epidemiology and natural of benign prostatic hyperplasia. *Urol. Clin. N. Amer.* 22: 247 (257), 1995.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group: Report on Primary Prevention of Hypertension. *Arch. Int. Med.*, Vol: 153, Jan 25, 186-208, 1993.
3. Kirby RS: Doxazosin in benign prostatic hyperplasia: effects on blood pressure and urinary flow in normotensive and hypertensive men. *Urology*, 46: 182, 1995.
4. Lepor H, Kaplan SA, Klimberg I, Mobley FD, Fawzy A, Gaffney M, Ice K and Dias N: Doxazosin for benign prostatic hyperplasia: Long-term efficacy and safety in hypertensive and normotensive patients. *J. Urol.*, 157: 525, 1997.
5. Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K and Dias N: Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: A multicenter study. *J. Urol.*, 154: 105, 1995.
6. Gillenwater JY, Conn RL, Chrysat SG, Roy J, Gaffney M, Ice K and Dias N: Doxazosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia in patient with mild to moderate essential hypertension: A double blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J. Urol.*, 154: 110, 1995.
7. Guyton CA, Hall EJ: *Textbook of Medical Physiology*, Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1996.
8. Fingerle J, Sanders HK, Fotev Z: α_1 -Receptor antagonists, urapidil and prazosin, inhibit neointima formation in the rat carotid artery induced by balloon catheter injury. *Basic Res. Cardiol.* 86s: 75-81, 1991.
9. O'Malley MK, McDermott EWM, Mehlgan D, O'Higgins NJ: Role of prazosin in reducing the development of rabbit intimal hyperplasia after endothelial denudation. *Br J Surg* 76: 936-938, 1989.
10. Nakaki T, Nakayama M, Yamamoto Y, Kato R:

alpha-Adrenergic stimulation and α_2 -adrenergic inhibition on DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol*, 37: 30-36, 1990.

11. Kitada S, Kumazawa J: Pharmacological characteristics of smooth muscle in benign prostatic hyperplasia and normal prostatic tissue. *J. Urol* 139: 158-160, 1987.
12. Kawabe K, Moriyama N, Hamada K, Ishima T:

Density and localisation of alpha-1 adrenoreceptors in hypertrophied prostate. *J Urol* 143: 592-595, 1990.

13. Yamada S, Ashizawa N, Ushijama H, Nakayama K, Hayashi E, Honda K: Alpha-1 adrenoreceptors in human prostate: Characterization and alteration in benign prostatic hypertrophy. *J Pharmacol Exp Ther* 242: 326-330, 1987.

YORUM

Değerlendirilmek üzere göndermiş olduğunuz "Hipertansiyonun benign prostat hiperplazili olgularda doksazosin tedavisinde etkisi" başlıklı yazıyla ilgili görüşlerim aşağıdadır.

1. Yazarlar çalışmada parametrelerden biri olarak uluslararası prostat semptom skorunu (IPSS) kullanmışlardır. Ancak bildiğiniz gibi Türk Prostat Sağlık Konseyi (TPSK) semptom skorunu türkçeleştirmiş, gereken kontrollü çalışmalarını yapmış, yurt dışında, Dr. Boyle'dan bunun onayını almış ve yurdumuzda kullanılabileceğini duyurmuştu. Türkiye'de yapılan çalışmalarda TPSK'nin hazırladığı semptom skorun kullanılması gerektiği, bu şekilde yazışmalarda bir homojenlik sağlanacağı ve Türk Üroloji Dergisi'nin bunu vurgulaması gerektiği kanısındayım.

2. BPH ile ilgili olarak 1996 ve 1997 yıllarında sadece Türk Üroloji Dergisi'nde 22 adet yayın yapılmıştır. Bunlardan yedi tanesi, ilaç tedavisi ve tedavinin değişik parametrelere göre değerlendirilmesi ile ilgilidir. Aynı yazı bolluğunun ürolojinin üroonkoloji, androloji gibi alanları için de geçerli olması bir yana bu yazılardan bazıları kanımca uluslararası dergilerde yayımlanabilecek düzeydedir. Buna rağmen, değerlendirmem için gönderdiğiniz bu yazıda olduğu gibi, yurdumuzdaki araştırmacılar kaynakça bölümünde sadece yurt dışı dergilerdeki yayınları kullanmaktadırlar. Araştırmacılarımızın yazılarında kaynak olarak yurt içindeki dergilerde yayımlanan çalışmalara da baş vurmaları ve bunları literatür bölümünde site etmeleri gerektiğinde; bu şekilde aramızdaki iletişimin artacağına ve Türk Üroloji Dergisi'nin bu konuyu yazarlara duyurmasının gerekliliğine inanıyorum.

3. Yazarlar tartışma bölümünü "... hipertansiyonlu ve hipertansiyonsuz BPH'lı olgularda doksazosinin etkisinin farklı olmadığı görüntüsüne rağmen daha geçerli deneysel çalışmalara... gereksinim vardır." cümlesiyle noktalamışlardır. Yaptıkları klinik ilaç çalışması sonucunda 'daha geçerli deneysel çalışmalar' sonucuna nasıl vardıklarını ve bundan neyi kastettiklerini açıklamaları gerekir.

Saygılarımla.

Doç. Dr. Ahmet Erözenci
İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak.