

Benign Prostatik Obstrüksiyon Düşündüren Alt Üriner Sistem Semptomlarının Medikal Tedavisinde, Alfa Bloker Monoterapileri ve Kombinasyon Tedavilerinin Etkinlik ve Yan Etki Profillerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Efficacy and Side Effects of Alpha Blocker Monotherapy and Combination Therapy in Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction

Ozan EFESOY,^a
Erdem AKBAY,^b
Murat BOZLU,^b
Selahittin ÇAYAN,^b
Mehmet Ali SUNGUR^c

^aÜroloji Servisi,
Develi Hatice-Muammer Kocatürk
Devlet Hastanesi, Kayseri

^bÜroloji AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

^cBiyostatistik ve Tıbbi Bilişim AD,
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Düzce

Geliş Tarihi/Received: 01.04.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 01.10.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Ozan EFESOY
Develi Hatice-Muammer
Kocatürk Devlet Hastanesi,
Üroloji Servisi, Kayseri,
TÜRKİYE/TURKEY
oefesoy@yahoo.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, benign prostatik obstrüksiyon (BPO) düşündüren alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan, orta/ağır derecede semptomatik hastaların α_1 -bloker monoterapisi ve kombinasyon tedavileri (α_1 -bloker ile 5 α -redüktaz inhibitörü) ile sağaltımlarının etkinlik ve yan etki profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Mart 1999-Mart 2009 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı polikliniğinde BPO düşündüren AÜSS nedeniyle monoterapi veya kombinasyon tedavisi başlanan ve iki yıllık takibi tamamlanmış 1264 olguda, tedavilerin etkinlik ve yan etki profilleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Genel olarak monoterapi ve kombinasyon tedavilerinin 12. ve 24. aylarda Uluslararası Prostat Semptom Skoru'nda %32,03 ve %34,43; %34,06 ve %39,48 azalma, idrar tepe akım hızında ise %36,86 ve %38,03; %42,81 ve %50,38 artış sağladıkları saptandı. α_1 -bloker türleri arasında klinik etkinlik açısından fark bulunmazken, kombinasyon tedavileri tedavinin 12. ve 24. aylarında, α_1 -bloker türüne göre fark etmeksizin, semptomları ve akım hızını düzeltme bakımından monoterapilerden üstün bulundu. Alfuzosin en az sıklıkta erektil disfonksiyon yapan α_1 -bloker olarak saptanırken, doksazosin ve terazosin gruplarında semptomatik ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesi, tamsulosin gruplarında ise ejakulasyon bozuklukları görülme sıklığı daha yüksek saptandı. Tedaviye dutasterid eklenmesinin ise α_1 -bloker tipinden bağımsız olarak erektil disfonksiyon sıklığını artırdığı saptandı. **Sonuç:** BPO düşündüren AÜSS'li olan orta/ağır derecede semptomatik hastaların sağaltımında α_1 -bloker monoterapileri ve kombinasyon tedavileri, etkin ve yan etkileri kabul edilebilir tedavilerdir. Klinik etkinlikleri benzer olan α_1 -blokerlerin yan etki profilleri farklılık göstermektedir. Büyük prostati olan hastalarda kombinasyon tedavileri daha etkin bir tedavi yöntemidir. Ancak α_1 -blokerlerin 5 α -redüktaz inhibitörü ile kombine edilmesiyle etkinlikleri artmakla beraber, cinsel işlev bozukluğu görülme sıklığı da artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: 5-alfa redüktaz inhibitörleri; adrenerjik alfa-antagonistler; alt üriner sistem semptomları; prostat hiperplazisi; tedavi sonucu

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to determine the efficacy and side effects of α_1 -blockers and combination treatments (α_1 -blocker and 5 α -reductase inhibitor) in men with moderate/severe lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic obstruction (BPO). **Material and Methods:** In our study, we retrospectively evaluated the patients with LUTS between March 1999 and 2009. The study included 1264 patients with LUTS suggestive of BPO who were treated either α -blocker monotherapy or combination treatment, and followed up for 24 months. **Results:** In the efficacy analyses of α_1 -blockers and combination treatment, mean International Prostate Symptom Scores decreased 32.03% and 34.43%; 34.06% and 39.48%, and the maximum flow rate increased 36.86% and 38.03%; 42.81% and 50.38% in 12nd and 24th months of treatment, respectively. We found that different α_1 -blockers were not different for their clinical efficacy, and the combination therapy was more effective for symptom and flow rate improvement compared to α_1 -blockers, independent of the subgroups of the α_1 -blockers. Symptomatic postural hypotension and dizziness were statistically significantly more common in patients treated with doxazosin and terazosin while ejaculatory dysfunction was more common with tamsulosin. In addition, alfuzosin caused erectile dysfunction the least among all α_1 -blockers. Adding dutasteride to treatment was also associated with more sexual dysfunction. **Conclusion:** α_1 -blockers and combination treatments are effective and safe. Although different α_1 -blockers used for LUTS suggestive of BPH do not differ for their effects, their side-effects are different. Combination therapy with 5 α -reductase inhibitors and α -blockers seems to be more beneficial in enlarged prostate, however sexual dysfunction appears more frequently.

Key Words: 5-alpha reductase inhibitors; adrenergic alpha-antagonists; lower urinary tract symptoms; prostatic hyperplasia; treatment outcome

doi: 10.5336/medsci.2013-35533

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(6):1426-37

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) işeme döngüsünün depolama, boşaltma ve işeme sonrası dönemlerinde görülebilen, prostat ve prostat dışı birçok patolojinin klinik ve/veya ürodinamik tezahürüdür.¹ Her iki cins ve her yaşta görülebilen AÜSS'nin sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Farklı kriterlere göre yapılan çalışmalarda dünya genelinde 40 yaş üzeri erkeklerde bildirilen AÜSS prevalansları; İskoçya'da %24, Amerika'da %36, Japonya'da %42, Fransa'da %14,2, İspanya'da %30,4, Hollanda'da %30, Tayvan'da %50, Norveç'te %29, Güney Kore, İsveç ve Kanada'da ise %23'tür.² Ülkemizde AÜSS epidemiyolojisi üzerine yapılan ilk topluma dayalı çalışmada Akı ve ark. 40-79 yaş arası erkeklerin %14,8'inde hiç AÜSS olmadığı, %24,9'unda ise orta/ağır derecede AÜSS bulunduğunu bildirmişlerdir.³

Alt üriner sistem (dis)fonksiyonları terminolojisi, patofizyoloji ile ilgili bilgilerimiz arttıkça değişime uğramıştır.⁴ Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society; ICS) 2002 yılında alt üriner sistem (dis)fonksiyonları terminolojisinin standardizasyonu amacıyla yayınladığı raporda eğer bir erkek hasta baskın olarak işeme semptomlarından yakınıyorsa ve bu semptomları açıklayacak mesane çıkım tıkanıklığına (MÇT) neden olan olası patolojilerin dışında belirgin bir patoloji ile üriner enfeksiyon yoksa "MÇT düşündürülen AÜSS" tanımının kullanılmasını önermiştir.¹ MÇT düşündürülen AÜSS'si olan ve hiperplazinin ilerlemesi sonucunda muayene ve/veya görüntüleme yöntemleriyle büyüdüğü tespit edilen prostatı yani "Benign Prostat Büyümesi (BPB)" olan hastalarda diğer MÇT nedenleri dışlandıktan sonra, "Benign Prostatik Obstrüksiyon (BPO) düşündürülen AÜSS", kullanılması gereken doğru tanımlamadır. ICS ayrıca, prostat dokusunun stromal ve epitelyal hücrelerinin sayılarının artması ile karakterize benign lezyonu tanımlayan "Benign prostat hiperplazisi (BPH)" tanımının yalnız histolojik patern için kullanılması gerektiğini de vurgulamıştır.^{1,4}

Tanımları ne şekilde yapılırsa yapılsın, günümüzde halen BPH/AÜSS kompleksi yaşlı erkeklerde sık karşılaşılan ve hayat kalitesini ciddi oranda bozan hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Genel olarak dünya nüfusunun yaşam

süresindeki artışına paralel olarak artan yaşlı popülasyon düşünüldüğünde, önümüzdeki yıllarda BPH/AÜSS kompleksinin prevalansının daha da artacağı varsayılmaktadır.² Bu çalışmada, BPO düşündürülen AÜSS'si olan orta/ağır derecede semptomatik hastalarda, uzun etkili selektif α_1 -bloker monoterapileri ile bu α_1 -blokerlerden her birinin dual 5α -redüktaz inhibitörüyle kombinasyonlarının etkinlik ve yan etki profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Mersin Üniversitesi etik kurulundan 27.02.2009 tarih ve 2009/27 sayılı belge ile onay alınmasını takiben, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Mart 1999-Mart 2009 tarihleri arasındaki on yıllık süreçte polikliniğimize BPO düşündürülen AÜSS nedeniyle müracaat eden hastaların kayıtları Microsoft Office Access® uygulaması kullanılarak hazırlanmış veri tabanından (UPOL®) retrospektif olarak taranmıştır. Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology; EAU) 2004 BPH Kılavuzu önerilerine uygun başlangıç değerlendirmeleri yapılmış, ve yine aynı kılavuz önerilerine uygun medikal tedavi başlanmış olan olgulardan tedavinin etkinliği ile yan etki profillerinin değerlendirilmesi amacıyla tedavi başlangıcının 1, 6, 12 ve 24. aylarındaki takipleri kayıtlı olan 1264 olgu çalışmaya dâhil edilmiştir.⁵ Hasta seçim kriterleri ve kullanılan medikal tedavi protokolleri Tablo 1 ve 2'de sunulmuştur.

Olguların demografik özellikleri, ilk değerlendirmelerinde saptanan bazal değerleri, uygulanan tedavilerin 12. ve 24. aylardaki etkinlikleri ile yan etki profilleri incelenmiştir. Tedavi etkinliğinin incelenmesi amacıyla tedavi öncesine göre 12. ve 24. aylardaki ölçümlerin farkları alınarak değişim miktarı hesaplanmış, ve değişim miktarı bakımından monoterapi ve kombinasyon tedavisi alt grupları arasında farklılık olup olmadığı "Kovaryans Analizi (Analysis of Covariance, ANCOVA)" kullanılarak incelenmiştir. Tedavi öncesi, 12. ve 24. ay değerleri tekrarlanan ölçümler olarak dikkate alınmış ve yine ölçümler bakımından monoterapi ve kombinasyon tedavisi alt grupları arasında farklı

TABLO 1: Hasta seçim kriterleri.

Dâhil olma kriterleri
Orta-ağır derecede semptomatik (IPSS >7) BPO düşündürülen AÜSS'nin ve bu semptomların medikal tedavi endikasyonlarının varlığı
50-80 yaş arasında olmak
İşeme volümü >150 ml iken tepe akım hızının <15 ml/sn olması
Prostat volümünün monoterapi grubunda >20 cm ³ , kombinasyon tedavisi grubunda ise >40 cm ³ olması
İşeme sonrası kalan idrar miktarının 150 ml'nin altında olması
Serum tPSA konsantrasyonunun <4 ng/ml olması
Dışlanma kriterleri
AÜSS medikal tedavisinin kontrendike olduğu hallerin varlığı
BPH-AÜSS'ye yönelik medikal ve/veya cerrahi tedavi öyküsünün varlığı
AÜSS'ye neden olabilecek sistemik hastalıklar (diyabet, mesanenin nöromuskuler disfonksiyonları, alt üriner sistem fonksiyonunu etkileyecek ilaçların kullanımı) ve üriner sistem patolojilerinin (üriner enfeksiyon, üreter taşı, mesane veya prostat kanseri, prostatit, üretra darlığı) varlığı
Supin pozisyonda sistolik kan basıncının <90 mmHg, diastolik kan basıncının ise <60 mmHg olması

IPSS: International Prostate Symptom Score; AÜSS: Alt üriner sistem semptomları; BPH: Benign prostat hiperplazisi.

lık olup olmadığı “Tekrarlanan Ölçümlü Denemelerde Kovaryans Analizi (Analysis of Covariance in Repeated Measures Designs)” kullanılarak incelenmiştir. Kurulan modellerde regresyon eğimlerinin ve varyansların homojenliği varsayımlarının sağlandığı görülmüştür. Ayrıca tedavi öncesine göre 12. ve 24. aylardaki ölçümlerin farkları alınarak değişim miktarları yüzde (%) değişim cinsinden hesaplanmıştır. Tüm analizlerde yaş ve diğer parametrelerin başlangıç değerleri kovaryat (covariate) olarak modele dâhil edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlarda hangi grupların farklılık gösterdiğinin belirlenmesi amacıyla “Bonferroni post hoc Testi” kullanılmıştır. Yan etkilerin görülme sıklığı değerlendirilirken 12. ve 24. aylarda yan etki görülme sıklığı bakımından monoterapi ve kombinasyon tedavileri alt grupları ile α_1 -bloker türüne bakılmaksızın monoterapi ve kombinasyon tedavileri arasında farklılık olup olmadığı “Ki-kare (Pearson Chi-Square), Likelihood Ratio veya Fisher’s Exact Testleri” kullanılarak incelenmiş ve frekans dağılımına göre uygun olan testin sonucu verilmiştir. İstatistik analizlerde PASW Statistics (SPSS) v.18 paket programı kullanılmış ve p değeri 0,05’den küçük ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ise frekans ve % olarak tablo halinde sunulmuştur.

TABLO 2: Kullanılan medikal tedavi protokolleri.

Monoterapi (uzun etkili selektif α_1 -bloker)
Alfuzosin SR 10 mg 1x1 p.o.
Doksazosin GITS 4 mg 1x1 p.o.
Tamsulosin 0,4 mg 1x1 p.o.
Terazosin 5 mg 1x1 p.o.
Kombinasyon tedavisi (uzun etkili selektif α_1 -bloker ile dual 5 α -redüktaz inhibitörü)
Alfuzosin SR 10 mg 1x1 p.o. ile Dutasterid 0.5 mg 1x1 p.o.
Doksazosin GITS 4 mg 1x1 p.o. ile Dutasterid 0.5 mg 1x1 p.o.
Tamsulosin 0,4 mg 1x1 p.o. ile Dutasterid 0.5 mg 1x1 p.o.
Terazosin 5 mg 1x1 p.o. ile Dutasterid 0.5 mg 1x1 p.o.

p.o.: Per os.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 1264 olgunun tedavi öncesi ortalama yaşı 60,62±7,51 yıl, prostat volümü (PV) 38,10±12,41 cm³, idrar tepe akım hızı (maximum flow rate; MFR) 9,84±2,32 mL/sn, işeme sonrası kalan idrar miktarı (post-void residual; PVR) 54,48±28,16 mL, serum total prostat spesifik antijen (tPSA) konsantrasyonu 2,24±1,70 ng/mL, serum serbest prostat spesifik antijen (fPSA) konsantrasyonu 0,69±0,50 ng/mL, Uluslararası Prostat Semp-tom Skoru (International Prostate Symptom Score; IPSS) toplam skoru 18,48±5,76 ve yaşam kalitesi (Life Quality; LQ) skoru 2,84±1,15’dir. Olgulardan 950’sine uzun etkili selektif α_1 -bloker monoterapi, 314’üne ise kombinasyon tedavisi (uzun etkili

selektif α_1 -bloker ile dual 5α -redüktaz inhibitörü) verilmiştir. Monoterapi grubundaki 241 olgu alfuzosin, 235 olgu doksazosin, 242 olgu tamsulosin, 232 olgu terazosin kullanırken; kombinasyon tedavisi grubundaki 79 olgu alfuzosin ile dutasterid, 77 olgu doksazosin ile dutasterid, 81 olgu tamsulosin ile dutasterid ve 77 olgu terazosin ile dutasterid kullanmıştır. Monoterapi ve kombinasyon tedavisi gruplarındaki olguların bazal değerleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Monoterapi grubunda tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda PV'de %1,07 ve %2,58, tPSA'da %1,45 ve %4,44, fPSA'da %3,40 ve %5,96, MFR'de %36,86 ve %38,03 artış görülürken, PVR'de %57,09 ve %64,60, IPSS toplam skorunda %32,03 ve %34,43, LQ skorunda ise %53,81 ve %57,35 azalma tespit edilmiştir. Tedavi sonrası 12. ve 24. aylardaki MFR, PVR, IPSS ve LQ skorlarındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,001$) saptanırken; PV ($p=0,457$), tPSA ($p=0,835$) ve fPSA ($p=0,106$) değişimlerinin anlamlı olmadığı görülmüştür. Monoterapi grubunda kullanılan dört farklı α_1 -blokerin tedavi sonrası 12. ve 24. aylardaki değişimlere etkisi incelendiğinde ise PV ($p=0,388$), tPSA ($p=0,993$), fPSA ($p=0,296$), PVR ($p=0,117$), IPSS toplam ($p=0,858$) ve LQ ($p=0,592$) skorları üzerine etkileri kıyaslandığında, ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sadece α_1 -blokerlerin 12. ve 24. aylarda MFR üzerine etkileri kıyaslandığında, ilaç türleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0,001 ve 0,008). Post hoc testi sonucunda bu farklılığın tamsulosinin terazosine üstünlüğünden kaynaklığı gözlenmiştir.

Kombinasyon tedavisi grubunda, tedavi sonrası 12. ve 24. aylarda PV'de %19,70 ve %27,75, tPSA'da %51,46 ve %58,77, fPSA'da %50,12 ve %58,34, PVR'de %73,09 ve %76,01, IPSS toplam skorunda %34,06 ve %39,48, LQ skorunda %60,77 ve %66,70 azalma, MFR'de ise %42,81 ve %50,38 artış tespit edilmiştir. Tedavi sonrası 12. ve 24. aylardaki PV, tPSA, fPSA, PVR, MFR, IPSS toplam ve LQ skorlarındaki değişimlerin tümünün istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p değerleri 0,001) saptanmıştır. Kombinasyon tedavisi grubunda kullanılan dutasteridin dört farklı α_1 -bloker ile kombinasyonlarının tedavi sonrası 12. ve 24. aylardaki değişimlere etkisi incelendiğinde; PV ($p=0,334$), tPSA ($p=0,903$), fPSA ($p=0,952$), PVR ($p=0,287$), MFR ($p=0,468$), IPSS toplam ($p=0,304$) ve LQ ($p=0,772$) skorları üzerine etkileri kıyaslandığında, ilaç türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Monoterapi ve kombinasyon tedavisi alt gruplarının kendi içinde, başlangıç değerlerine göre tedavilerin 12. ve 24. aylarındaki PV, MFR, PVR, tPSA, IPSS toplam ve LQ skor değişimleri Tablo 4 ve 5'de detaylı şekilde sunulmuştur.

Monoterapi grubundaki olgularda tedavinin 12. ve 24. aylarında görülen yan etki sıklıkları alt gruplar arasında farklılık göstermektedir. Doksazosin ve terazosin gruplarında, alfuzosin ve tamsulosin gruplarına kıyasla ortostatik hipotansiyon (12. ve 24. aylar için p değerleri 0,001 ve 0,007) ve baş dönmesi (12. ve 24. aylar için p değerleri 0,001) sıklığı daha fazla, tamsulosin grubunda ise diğer α_1 -bloker alt gruplarına kıyasla ejakulasyon bozukluğu (12. ve 24. aylar için p değerleri 0,001) sıklığı daha fazla görülmektedir. Alfuzosin grubunda diğer α_1 -bloker alt gruplarına kıyasla erektil disfonksiyon sıklığı daha az görülmekle birlikte, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (12. ve 24. aylar için p değerleri 0,101 ve 0,213). Monoterapi grubundaki olguların %0,7'sinin tedavinin ilk 12 ayında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle

TABLO 3: Monoterapi ve kombinasyon tedavisi gruplarındaki olguların bazal değerleri.

	Monoterapi (n=950)	Kombinasyon Tedavisi (n=314)
Yaş (yıl)	60,13±7,38	62,11±7,73
PV (cm ³)	33,48±8,11	52,09±12,68
MFR (mL/sn)	9,90±2,23	9,64±2,56
PMR (mL)	49,61±25,36	69,21±30,98
tPSA (ng/mL)	2,06±1,56	2,78±1,99
fPSA (ng/mL)	0,64±0,49	0,82±0,54
IPSS (toplam skor)	18,42±5,84	18,69±5,50
LQ (skor)	2,72±1,16	3,18±1,07

PV: Prostat volümü; MFR: İdrar tepe akım hızı; PVR: İşeme sonrası kalan idrar miktarı; tPSA: Serum total prostat spesifik antijen konsantrasyonu; fPSA: Serum serbest prostat spesifik antijen konsantrasyonu; IPSS: Uluslararası Prostat Semptom Skoru; LQ: Yaşam kalitesi skoru.

TABLO 4: Monoterapi ve kombinasyon tedavisi alt gruplarında tedavilerin 12. ve 24. aylarında PV, MFR ve PVR* değişimleri.

	Alifuzosin (n=241)	Doksazosin (n=235)	Tamsulosin (n=242)	Terazosin (n=232)	Alifuzosin+Dutasterid (n=79)	Doksazosin+Dutasterid (n=77)	Tamsulosin+Dutasterid (n=81)	Terazosin+Dutasterid (n=77)
Başlangıç PV	33,28±8,36	33,86±8,27	33,25±8,10	33,40±7,72	52,05±13,23	51,33±13,13	52,03±12,58	53,14±11,94
12. ay PV	33,62±8,59	34,31±8,27	33,74±8,05	33,63±7,75	41,86±10,81	41,40±10,77	41,78±10,02	42,42±9,73
Değişim oranı (%)	1,20	1,33	1,23	0,69	-19,58	-19,35	-19,70	-20,16
p değeri	0,676	0,159	0,281	0,995	0,001	0,001	0,001	0,001
24. ay PV	34,13±8,69	34,83±8,31	34,37±8,15	34,00±7,82	37,62±10,08	37,49±9,24	37,67±8,76	37,90±9,27
Değişim oranı (%)	2,54	2,86	3,13	1,78	-27,73	-26,98	-27,59	-28,67
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,004	0,001	0,001	0,001	0,004
Başlangıç MFR	9,91±2,17	9,91±2,30	9,97±2,28	9,97±2,19	9,64±2,47	9,74±2,62	9,36±2,57	9,91±2,63
12. ay MFR	13,48±2,34	13,55±2,50	13,92±2,47	13,45±2,20	14,00±2,70	13,76±2,88	13,76±2,87	13,48±2,78
Değişim oranı (%)	36,08	36,68	39,70	34,88	45,21	41,37	47,12	37,43
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
24. ay MFR	13,54±2,32	13,69±2,26	14,06±2,16	13,58±2,01	14,58±2,29	14,44±2,30	14,41±2,41	14,51±2,35
Değişim oranı (%)	36,64	38,12	41,09	36,20	51,20	48,36	54,01	47,91
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Başlangıç PVR	46,28±23,63	49,76±24,55	48,57±26,56	54,08±26,32	68,74±31,52	69,61±29,50	69,01±30,42	72,45±32,91
12. ay PVR	19,79±17,99	20,95±19,18	21,39±18,55	23,13±19,16	17,96±16,53	20,85±18,38	19,91±18,46	16,59±16,56
Değişim oranı (%)	-57,25	-57,91	-55,97	-57,23	-73,87	-70,05	-71,15	-77,10
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
24. ay PVR	16,44±16,17	17,47±17,14	17,37±16,33	19,06±17,32	16,68±17,28	18,75±17,55	18,29±17,72	13,36±15,88
Değişim oranı (%)	-64,48	-64,90	-64,23	-64,76	-75,74	-73,06	-73,50	-19,49
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

PV; prostat volümü, MFR; İdrar tepe akım hızı.

*PV (cm³), MFR (mL/sn) ve PVR (mL) cinsinden sunulmuştur.

TABLO 5: Monoterapi ve kombinasyon tedavisi alt gruplarında tedavilerin 12. ve 24. aylarında tPSA, IPSS ve LQ* değişimleri.

	Alfuzosin (n= 241)	Doksazosin (n= 235)	Tamsulosin (n= 242)	Terazosin (n= 232)	Alfuzosin +Dutasterid (n= 79)	Doksazosin +Dutasterid (n= 77)	Tamsulosin +Dutasterid (n= 81)	Terazosin +Dutasterid (n= 77)
Başlangıç tPSA	1,93±1,10	2,18±1,81	2,02±1,64	2,15±1,60	2,71±2,07	3,00±2,10	2,76±2,05	2,71±1,74
12. ay tPSA	1,96±1,18	2,21±1,73	2,05±1,51	2,16±1,54	1,31±0,85	1,45±0,87	1,34±0,86	1,33±0,92
Değişim oranı (%)	2,02	1,48	1,56	0,78	-51,90	-51,50	-51,52	-50,86
p değeri	0,999	0,999	0,999	0,999	0,001	0,001	0,001	0,001
24. ay tPSA	2,03±1,11	2,29±1,78	2,11±1,47	2,22±1,54	1,11±0,75	1,23±0,78	1,17±0,76	1,10±0,78
Değişim oranı (%)	5,41	4,73	4,23	3,44	-59,16	-58,88	-57,74	-59,32
p değeri	0,965	0,974	0,998	0,999	0,001	0,001	0,001	0,001
Başlangıç IPSS	18,09±5,86	18,25±5,97	18,12±5,58	18,66±5,99	17,94±5,36	19,28±5,47	19,51±5,54	18,84±5,64
12. ay IPSS	12,63±6,00	12,58±6,12	11,76±5,66	12,74±5,51	10,92±4,64	13,21±4,50	13,43±4,27	12,04±4,88
Değişim oranı (%)	-30,19	-31,08	-35,12	-31,72	-39,10	-31,48	-31,15	-34,70
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
24. ay IPSS	12,09±5,11	11,97±5,57	11,64±5,20	12,24±5,10	9,96±4,05	12,14±3,74	12,26±3,94	11,18±4,29
Değişim oranı (%)	-33,13	-34,41	-35,79	-34,40	-44,46	-37,03	-37,15	-39,38
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Başlangıç LQ	2,74±1,19	2,70±1,14	2,63±1,17	2,75±1,14	3,49±1,14	3,29±1,08	3,16±1,06	2,90±0,91
12. ay LQ	1,24±1,14	1,27±1,10	1,17±1,11	1,32±1,03	1,49±0,92	1,35±1,04	1,30±1,00	0,89±0,87
Değişim oranı (%)	-54,72	-52,90	-55,35	-52,21	-57,35	-59,07	-58,75	-69,34
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
24. ay LQ	1,11±0,98	1,17±0,93	1,09±0,88	1,25±0,83	1,33±0,83	1,17±0,96	1,07±0,93	0,70±0,74
Değişim oranı (%)	-59,43	-56,72	-58,65	-54,50	-61,76	-64,56	-66,25	-75,94
p değeri	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

tPSA: Serum total prostat spesifik antijen konsantrasyonu; IPSS: Serum serbest prostat spesifik antijen konsantrasyonu; IPSS: Uluslararası Prostat Semptom Skoru; LQ: Yaşam kalitesi skoru.

*tPSA (ng/mL), IPSS (toplam skor) ve LQ (skor) cinsinden sunulmuştur.

ilacı bıraktığı ve α_1 -bloker türleri arasında bu oran açısından farklılık olmadığı ($p=0,646$), tedavinin 12.-24. ayları arasında ise tüm α_1 -bloker gruplarında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bırakan hasta olmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde, olguların %3,5'inde tedavinin ilk 12 ayında tedavi başarısızlığı nedeniyle cerrahi tedaviye geçildiği ve α_1 -bloker türleri arasında bu oran açısından farklılık olmadığı saptanırken ($p=0,928$), tedavinin 12.-24. ayları arasında ise tüm α_1 -bloker gruplarında cerrahi tedaviye geçilen hasta olmadığı saptanmıştır.

Kombinasyon tedavisi grubundaki olgularda da tedavinin 12. ve 24. aylarında görülen yan etkilerin sıklığı alt gruplar arasında farklılık göstermektedir. Tüm alt gruplardaki erektil disfonksiyon sıklığı benzerlik göstermektedir (12. ve 24. aylar için p değerleri 0,865 ve 0,999). Ortostatik hipotansiyon sıklığı tedavinin 12. ayında doksazosin ile dutasterid ve terazosin ile dutasterid gruplarında belirgin şekilde yüksek olmasına karşın, istatistiksel olarak önemlilik göstermemektedir ($p=0,079$). Tedavinin 12.-24. ayları arasında ise yalnız terazosin ile dutasterid grubundaki bir hastada ortostatik hipotansiyon geliştiği gözlenmiştir. Doksazosin ile dutasterid ve terazosin ile dutasterid gruplarında, alfuzosin ile dutasterid ve tamsulosin ile dutasterid gruplarına kıyasla baş dönmesi sıklığı daha fazla (12. ve 24. aylar için p değerleri 0,001 ve 0,042), tamsulosin ile dutasterid grubunda ise diğer alt gruplara kıyasla ejakulasyon bozukluğu sıklığı daha fazla görülmektedir (12. ve 24. aylar için p değerleri 0,020 ve 0,050). Kombinasyon tedavisi grubundaki olguların %3,2'sinin tedavinin ilk 12 ayında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bıraktığı ve kombinasyon tedavisi alt grupları arasında bu oran açısından farklılık olmadığı ($p=0,519$), tedavinin 12.-24. ayları arasında ise tüm kombinasyon tedavisi gruplarında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bırakan hasta olmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde, olguların %1,6'sında tedavinin ilk 12 ayında tedavi başarısızlığı nedeniyle cerrahi tedaviye geçildiği ve kombinasyon tedavileri arasında bu oran açısından farklılık olmadığı saptanırken ($p=0,342$), tedavinin 12.-24. ayları arasında ise yalnız alfuzosin ile dutasterid grubundaki bir has-

tada tedavi başarısızlığı nedeniyle cerrahi tedaviye geçildiği saptanmıştır.

Yan etki görülme sıklığı bakımından monoterapi grubu ile kombinasyon tedavisi grubu karşılaştırıldığında; tedavinin 12. ve 24. aylarında ortostatik hipotansiyon (p değerleri 0,773 ve 0,088) ve baş dönmesi görülme sıklığı (p değerleri 0,918 ve 0,445) bakımından gruplar arasında fark saptanmazken, erektil disfonksiyon sıklığı kombinasyon tedavisi grubunda daha fazla bulunmuştur (12. ve 24. aylar için p değerleri 0,001 ve 0,006). Ejakulasyon bozukluğu sıklığı da kombinasyon tedavisi grubunda biraz daha fazla olmakla beraber, monoterapi grubu ile aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (12. ve 24. aylar için p değerleri 0,387 ve 0,632). Yan etki nedeniyle ilacı bırakma oranları bakımından tedavinin 12. ayında monoterapi grubu ile kombinasyon tedavisi grubu arasında anlamlı bir farklılık olduğu ($p=0,002$), ve kombinasyon tedavisi grubundaki olguların monoterapi grubuna kıyasla daha yüksek oranda tedavinin ilk 12 ayında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bıraktığı, tedavinin 12.-24. ayları arasında ise ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bırakan hasta olmadığı saptanmıştır. Tedavinin 12. ayında tedavi başarısızlığı nedeniyle cerrahi tedaviye geçilen hasta oranları bakımından monoterapi grubu ile kombinasyon tedavisi grubu arasında fark olmadığı ($p=0,091$) ve tedavinin 12.-24. ayları arasında ise kombinasyon tedavisi grubunda sadece bir hastada tedavi başarısızlığı nedeniyle cerrahi tedaviye geçildiği saptanmıştır.

Monoterapi ve kombinasyon tedavisi alt gruplarının kendi içinde tedavilerin 12. ve 24. aylarındaki yan etki, tedaviyi bırakma ve cerrahi tedaviye geçiş oranları Tablo 6'da detaylı şekilde sunulmuştur.

TARTIŞMA

BPO düşündürülen AÜSS'si olan hastaların tedavilerindeki amaçlar; semptomları azaltmak, hayat kalitesini arttırmak ve komplikasyon oluşumunu engellemektir. BPO düşündürülen AÜSS'si olan hastalarda EAU tarafından önerilen tedavi alternatifleri; aktif gözlem, medikal tedavi, minimal invaziv

TABLO 6: Monoterapi ve kombinasyon tedavisi alt gruplarında tedavilerin 12. ve 24. aylarında yan etki, tedaviyi bırakma ve cerrahi tedaviye geçiş oranları.

	Ortostatik hipotansiyon		Baş dönmesi		Eretil disfonksiyon		Ejakulasyon bozukluğu		Tedaviyi bırakma		Cerrahi tedaviye geçiş	
	12. ay	24. ay	12. ay	24. ay	12. ay	24. ay	12. ay	24. ay	12. ay	24. ay	12. ay	24. ay
Alfuzosin	2/241 %0,8	1/233 %0,4	13/241 %5,4	4/233 %1,7	2/241 %0,8	1/233 %0,4	3/241 %1,2	2/233 %0,9	1/241 %0,4	0/233 %0	7/241 %2,9	0/233 %0
Doksazosin	10/235 %4,3	5/225 %2,2	42/235 %17,9	23/225 %10,2	7/235 %3,0	2/225 %0,9	7/235 %3,0	2/225 %0,9	1/235 %0,4	0/225 %0	9/235 %3,8	0/225 %0
Tamsulosin	4/242 %1,7	1/231 %0,4	13/242 %5,4	5/231 %2,2	10/242 %4,1	5/231 %2,2	27/242 %11,2	14/231 %6,1	3/242 %1,2	0/231 %0	8/242 %3,3	0/231 %0
Terazosin	17/232 %7,3	9/222 %4,1	46/232 %19,8	28/222 %12,6	10/232 %4,3	5/222 %2,3	6/232 %2,6	2/222 %0,9	1/232 %0,4	0/222 %0	9/232 %3,9	0/222 %0
Alfuzosin + Dutasterid	1/79 %1,3	0/78 %0	3/79 %3,8	1/78 %1,3	5/79 %6,3	3/78 %3,8	1/79 %1,3	1/78 %1,3	1/79 %1,3	0/78 %0	0/79 %0	1/78 %1,3
Doksazosin + Dutasterid	4/77 %5,2	0/72 %0	14/77 %18,2	6/72 %8,3	7/77 %9,1	3/72 %4,2	3/77 %3,9	0/72 %0	4/77 %5,2	0/72 %0	1/77 %1,3	0/72 %0
Tamsulosin + Dutasterid	1/81 %1,2	0/76 %0	4/81 %4,9	2/76 %2,6	8/81 %9,9	3/76 %3,9	10/81 %12,3	5/76 %6,6	3/81 %3,7	0/76 %0	2/81 %2,5	0/76 %0
Terazosin + Dutasterid	6/77 %7,8	1/73 %1,4	16/77 %20,8	7/73 %9,6	7/77 %9,1	3/73 %4,1	4/77 %5,2	2/73 %2,7	2/77 %2,6	0/73 %0	2/77 %2,6	0/73 %0

tedaviler ve cerrahi tedavilerdir.⁵ Hangi hastaya hangi tedavi yönteminin uygulanacağı semptomların şiddeti, hastanın isteği, eşlik eden patolojiler ve olası yan etkiler göz önüne alınarak belirlenir. Günümüzde BPO düşündürülen AÜSS'si olan, orta/ağır derecede semptomatik ve medikal tedavi istemeyip aktif girişim talep eden hastalar ile güçlü cerrahi endikasyonu olan hastalar dışında kalan tüm olgularda medikal tedavi ilk tercih olarak karşımıza çıkmaktadır.^{6,7}

BPO'ya bağlı veziköüretal disfonksiyon ve artmış düz kas tonusunun neden olduğu dinamik komponentin ortadan kaldırılmasını sağlayan selektif uzun etkili α_1 -blokerler (alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosin) günümüzde BPH medikal tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.⁸ EAU bu ajanların BPO düşündürülen AÜSS'si olan, orta/ağır derecede semptomatik hastaların tedavisinde kullanımı önermekte, ve klinik etkinlikleri ile yan etki profiline benzer olduğunu belirtmektedir.⁹ Medikal tedavide kullanılan bir diğer ajan olan 5α -redüktaz inhibitörlerinin (finasterid ve dutasterid) mesane boşalmasını engelleyen BPO'nun neden olduğu statik komponenti azalttığı düşünülmektedir.⁸ EAU, 5α -redüktaz inhibitörlerinin BPO düşündürülen AÜSS'si olan, orta/ağır de-

recede semptomatik ve büyük prostat (>40 mL) ve/veya yüksek tPSA'lı (1,4-1,6 ng/mL) hastalarda kullanılmasını önermekte, ve hastalığın ilerlemesini önleyebildiğini bildirmektedir.⁹ α_1 -blokerler ile 5α -redüktaz inhibitörlerinin kombine edilmesinin ise her iki ajanın ayrı ayrı kullanılmasından daha etkin bir tedavi yöntemi olduğunu bildiren EAU, kombinasyon tedavisinin BPO düşündürülen AÜSS'si olan, orta/ağır derecede semptomatik, büyük prostatlı (>40 mL) ve MFR'si düşük hastalarda, bir yıldan kısa süreli olmamak koşuluyla, kullanılmasını önermektedir.⁹

Literatürde IPSS toplam skoru ve MFR'deki değişimler başta olmak üzere birçok farklı parametre kullanılarak BPO düşündürülen AÜSS'nin medikal tedavisinin sonuçlarını değerlendiren birçok yayın mevcuttur. Bu yayınları derleyen EAU ile Amerikan Üroloji Derneği (American Urological Association; AUA) kılavuzları aynı sonuçta birleşmiş ve kullanılmasını önerdikleri dört farklı α_1 -blokerin semptom skoru ile akım hızı düzelmesindeki faydalarının birbirlerine çok yakın olduğunu rapor etmişlerdir.⁵⁻⁷ Çalışmamızda dört farklı α_1 -blokerin 12. ve 24. aylarda IPSS toplam ve LQ skorları üzerine etkileri benzer olarak saptanırken, akım hızı düzelmesinde diğer gruplarla fark ol-

maksızın tamsulosinin terazosine üstün olduğu saptanmıştır. α_1 -bloker tedavisi ile IPSS toplam skorunda AUA kılavuzuna göre 4-6 puan, EAU kılavuzuna göre ise %20-50 düzeyinde hızlı bir azalma ile MFR'de AUA kılavuzuna göre 2-3 mL/sn, EAU kılavuzuna göre ise %20-30 düzeyinde artış sağlanabilmektedir.⁵⁻⁷ Çalışmamızda da benzer olarak α_1 -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası IPSS toplam skorunda 12. ayda ortalama 5,62 puan (%32,03), 24. ayda ise 6,28 puan (%34,43) azalma ile, MFR'de 12. ayda ortalama 3,56 mL/sn (%36,86), 24. ayda ise 3,77 mL/sn (%38,03) artış saptandı.

Finasterid ile terazosin, alfuzosin ve doksazosin'in kombine edildiği VA Cooperative, ALFIN ve PREDICT çalışmalarında α_1 -blokere finasterid eklenmesinin ek yarar sağlamadığı gözlenmiştir.¹⁰⁻¹² Bu çalışmaların sonuçlarına göre; semptom skorunu azaltmada tek başına α_1 -bloker tek başına finasteridten daha etkindir, α_1 -blokerlerin finasterid ile kombinasyonları yalnız başına α_1 -blokerden daha etkin değildir, α_1 -blokerler MFR'yi finasterid ve plasebodan daha fazla arttırmalar ve MFR'yi arttırmada α_1 -blokerlere finasterid eklenmesinin ilave faydası yoktur. Ancak bu çalışmaların aksine, yakın zamanda yayınlanan, doksazosin ile finasteridin kombine edildiği MTOPS ve tamsulosin ile dutasteridin kombine edildiği CombAT çalışmalarında; semptom skorlarını azaltmada, MFR'yi arttırmada ve klinik progresyon hızını azaltmada kombinasyon tedavileri monoterapilerden üstün bulunmuştur.¹³⁻¹⁵ Geriye dönük değerlendirme yapıldığında, ilk üç çalışmada α_1 -bloker'e finasterid eklenmesinin ek yarar sağlamamasının nedeni olarak hastaların bazal PV'lerinin düşük olması ileri sürülmüştür. Çalışmamızda da PV 40 cm³'den büyük olan hastalarda tedavinin 12. ve 24. aylarında α_1 -bloker türüne göre fark olmaksızın kombinasyon tedavilerinin semptomları azaltma ve akım hızını düzeltme bakımından α_1 -bloker monoterapilerinden istatistiksel anlamlı olarak üstün olduğu saptanmıştır.

α_1 -blokerlerin prostat büyümesini engelleyici etkileri olmadığı için PV ve serum PSA konsantrasyonları üzerine de etkileri yoktur.⁵ α_1 -blokerlerle yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda kısa

dönemde PV'nin değişmediği bildirilirken, uzun takip süreli çalışmalarda PV'nin ve serum PSA konsantrasyonlarının arttığı, ve bu değişimlerin plasebodan farklı olmadığı bildirilmiştir.^{10,13} Çalışmamızda da α_1 -bloker tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası 12. ayda PV'de istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmazken, 24. ayda tüm α_1 -bloker gruplarında istatistiksel olarak anlamlı PV artışı saptanmakla beraber 12. ve 24. aylardaki tPSA, fPSA değerleri ile f/t PSA oranında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır.

Özellikle prostatik epitelyal hücrelerde gerilemeye yol açan 5 α -redüktaz inhibitörleri, α_1 -blokerlerin aksine PV ve serum PSA konsantrasyonlarını etkiler. Roehrborn ve ark. klinik BPH'lı 4325 erkeğin dâhil edildiği randomize, çift kör, plasebo-kontrollü ve çok merkezli üç çalışmanın sonucunda; 24 aylık tedavi sonunda dutasteridin PV'yi %25,7, tPSA'yı %52,4 azalttığını bildirmişlerdir.¹⁶ Bu çalışmada ayrıca dutasteridin tPSA'yı tedavinin üçüncü ayında yaklaşık olarak %40 ve altıncı ayından başlayarak ikinci yılın sonuna kadar yaklaşık %50 oranında azalttığı, ancak f/t PSA oranını değiştirmedeği de bildirilmiştir.¹⁶ Randomize çift kör, paralel gruplu olarak tasarlanan ve 4844 BPH'lı erkeğin dâhil edildiği CombAT çalışmasında ise, tedavinin 24. ayında PV'de dutasterid grubunda %28, kombinasyon tedavisi (tamsulosin ile dutasterid) grubunda ise %26,9 azalma bildirilmiştir.¹⁴ Çalışmamızda da benzer şekilde kombinasyon tedavisi alan hastalarda 12. ve 24. aylarda PV'de ortalama %19,70 ve %27,75, tPSA'da %51,46 ve %58,77, fPSA'da ise %50,12 ve %58,34 azalma saptanmış, f/t PSA oranının ise değişmediği gözlenmiştir.

α_1 -bloker tedavisinde en sık bildirilen yan etkiler; baş ağrısı, asteni, sersemlik ile nazal konjesyon gibi nonspesifik ve semptomatik ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi ile retrograd ejakülasyon gibi spesifik şikayetlerdir.⁸ EAU, BPO düşündürdüren AÜSS'si olan orta/ağır derecede semptomatik hastaların tedavisinde kullanılmasını önerdiği dört farklı α_1 -blokerin yan etki profilinin benzer olduğunu belirtmektedir.⁹ Ancak AUA meta-analizinde alfuzosin, tamsulosin, doksazosin ve terazosin tedavisi alan hastaların sırasıyla %0, %3, %4 ve

%6'sında semptomatik ortostatik hipotansiyon görüldüğü bildirilmiş, ve alfuzosin ile tamsulosin tedavisi sonrası semptomatik ortostatik hipotansiyon görülme oranının doksazosin ile terazosine kıyasla daha az olduğu belirtilmiştir.^{6,7} Aynı meta-analizde; alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosin tedavileri alan hastaların sırasıyla %5, %13, %12 ve %15'inde baş dönmesi görüldüğü bildirilmiş ve doksazosin, tamsulosin ve terazosinin plaseboya kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla baş dönmesine yol açtığı, alfuzosin ile plasebo arasında ise baş dönmesi gelişme sıklığı bakımında farklılık olmadığı da belirtilmiştir.^{6,7} Bulgularımız AUA meta-analizini destekler niteliktedir. Çalışmamızda, tedavinin 12. ayında, semptomatik ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesi görülme sıklıkları alfuzosin grubunda %0,8 ve %5,4, doksazosin grubunda %4,3 ve %17,9, tamsulosin grubunda %1,7 ve %5,4, terazosin grubunda ise %7,3 ve %19,8 olarak belirlenmiş, ve alfuzosin ile tamsulosin tedavileri sonrası doksazosin ile terazosine kıyasla ortostatik hipotansiyon ve baş dönmesi görülme sıklığının daha az olduğu saptanmıştır.

AUA kılavuzunda α_1 -bloker tedavisi sonrası oluşan erektil disfonksiyon sıklığının (%3-5) plasebodan (%4) farklı olmadığı bildirilmiştir.^{6,7,17} Ayrıca, yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda α_1 -blokerlerin korpus kavernozum ve kavernozaal arterlerdeki α_1 reseptörleri bloke edip düz kas kontraksiyonlarını azaltmaları nedeniyle erektil fonksiyon üzerinde olumlu etki yapabilecekleri belirtilmiştir.¹⁷ Çalışmamızda tedavi sonrası 12. ayda erektil disfonksiyon gelişme sıklığı; alfuzosin grubunda %0,8, doksazosin grubunda %3, tamsulosin grubunda %4,1 ve terazosin grubunda ise %4,3 olarak saptanmıştır. İstatistiksel olarak önemlilik göstermemekle birlikte, alfuzosinin diğer α_1 -blokerlere kıyasla daha az sıklıkta erektil disfonksiyon gelişimine yol açtığı gözlenmiştir. Erektile fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olmayan α_1 -blokerlerin ejakülasyon üzerine olumsuz etki potansiyelleri bulunmaktadır. α_1 -blokerler anejakülasyon, ejakulat miktarında azalma ve retrograd ejakülasyon gibi ejakülasyon bozukluklarına yol açabilmektedirler.¹⁷ Alfuzosin, doksazosin ve terazosin kullanan hastalarda ejakülasyon bozuk-

luğu görülme sıklığı düşük oranda (%1) ve plasebo ile benzer bulunurken, selektif α_{1a} -blokeri olan tamsulosin kullanımında bu oran çok yüksek (%10) olarak bildirilmiştir.^{6,7} Çalışmamızda da ejakulator disfonksiyon gelişme sıklığı alfuzosin, doksazosin ve terazosin kullanan hastalarda düşük ve birbirine benzer oranlarda (sırasıyla %1,2, %3 ve %2,6) saptanırken; tamsulosin grubunda diğer α_1 -blokerlerden istatistiksel olarak daha fazla ve yüksek oranda (%11,2) ejakülasyon bozukluğu geliştiği saptanmıştır.

5 α -redüktaz inhibitörü tedavisinde ise libido azalması, erektil disfonksiyon ve ejakülasyon bozuklukları gibi cinsel fonksiyon bozuklukları en sık bildirilen yan etkilerdir.⁸ Debruyne ve ark. dutasterid tedavisinin 12. ve 24. aylarında erektil disfonksiyon, azalmış libido ile ejakülasyon bozukluğu görülme sıklıklarını sırasıyla %6,0 ve %1,7, %3,7 ve %0,6 ile %1,8 ve %0,5 olarak saptamışlar ve tedavinin 12. ayında erektil disfonksiyon, azalmış libido ve ejakülasyon bozukluğu görülme sıklığının plaseboya oranla dutasterid grubunda daha yüksek olmakla beraber, tedavinin 24. ayında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.¹⁸ CombAT çalışmasında ise, 24 aylık tedavi sonrasında erektil disfonksiyon, azalmış libido, retrograd ejakülasyon, ejakülasyon başarısızlığı ve semen hacminde azalma sıklıkları dutasterid ile kombinasyon tedavisi (tamsulosin ile dutasterid) grupları için sırasıyla %6 ve %7,4, %2,8 ve %3,4, %0,6 ve %4,2, %0,5 ve %2,4; %0,3 ve %1,8 olarak bildirilmiş ve ilaçla ilgili cinsel disfonksiyon görülme sıklığının kombinasyon tedavisinde monoterapilerden fazla olduğu belirtilmiştir.¹⁴ Çalışmamızda da α_1 -bloker monoterapisi grupları ve aynı α_1 -blokerin dutasterid ile birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi grupları karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisi gruplarında erektil disfonksiyon sıklığı daha yüksek bulundu. Ejakülasyon bozukluğu sıklığı ise kombinasyon tedavisi gruplarında biraz daha fazla bulunmakla beraber, α_1 -bloker monoterapisi grupları ile aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Uzun etkili selektif α_1 -blokerler ile 5 α -redüktaz inhibitörleri genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır ve yan etkileri dolayısıyla ilacın kesilmesi çok

sık karşılaşılan bir durum değildir. α_1 -bloker tedavisi gören erkeklerin tedaviyi bırakma oranı ayda %0,01-1,6 olarak bildirilmiştir.⁸ Djavan ve Marberger'in meta-analizi, yan etki nedeniyle ilacın bırakılma oranının alfuzosin ve tamsulosin için %4-10, terazosin ve doksazosin için ek %4-10 oranında daha yüksek olduğunu ve yaşamsal önem taşıyan yan etkinin gelişmediğini göstermektedir.¹⁹ Çalışmamızda ise α_1 -bloker kullanan hastaların %0,7'sinin tedavinin 12. ayında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bıraktığı ve α_1 -bloker türleri arasında bu oran açısından farklılık olmadığı, tedavinin 24. ayında ise tüm α_1 -bloker gruplarında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bırakan hasta olmadığı saptanmıştır. CombAT çalışmasında ilaçla ilgili herhangi bir istenmeyen olay nedeniyle ilacı bırakma oranlarının tamsulosin, dutasterid ve kombinasyon tedavisi (tamsulosin ile dutasterid) gruplarında benzer olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %3, %3 ve %5).¹⁴ Çalışmamızda kombinasyon tedavisi grubundaki hastaların %3,2'si tedavinin 12. ayında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bıraktığı ve kombinasyon tedavileri arasında bu oran açısından farklılık olmadığı saptanmıştır. Tedavinin 24. ayında ise yalnız alfuzosin ile dutasterid kullanan bir hastada tedavi başarısızlığı nedeniyle cerrahi tedaviye geçildiği saptanmıştır. Genel olarak α_1 -bloker monoterapisi grupları ve aynı α_1 -blokerin dutasterid ile birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi grupları karşılaştırıldığında ise; tedavinin 12. ayında ilaçla ilgili istenmeyen yan etki nedeniyle ilacı bırakma oranının kombinasyon tedavisi gruplarında α_1 -bloker monoterapisi gruplarına kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır.

MTOPS⁸³ ve ALTESS⁸⁴ gibi plasebo kontrollü, uzun takip süreli çalışmaların plasebo kollarında BPH'nin ilerleyici bir hastalık olduğunu destekleyen yeterince kanıt bulunmaktadır.^{13,20} MTOPS çalışmasında 4 yılın sonunda plasebo grubunda hastaların %17'sinde klinik progresyon geliştiği bildirilmiştir. Bu oran doksazosin ve finasterid gruplarında %10, kombinasyon tedavisi (doksazosin+finasterid) grubunda ise %5 olarak bulunmuş, ve her üç tedavi grubunda da klinik progresyon hı-

zının azaldığı bildirilmiştir. Yine 4 yılın sonunda invaziv tedaviye geçiş oranları plasebo, doksazosin, finasterid ve kombinasyon tedavisi grupları için sırasıyla %5, %3, %2 ve %1 olarak bulunmuş, invaziv tedaviye geçiş riskini yalnız finasterid ve kombinasyon tedavisinin azalttığı bildirilmiştir.¹³ ALTESS çalışmasında ise 2 yıllık takip sonrasında genel progresyon oranı plasebo grubunda alfuzosin grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur (%22,1'e karşılık %16,3). İki yılın sonunda invaziv tedaviye geçiş oranları plasebo ve alfuzosin grupları için sırasıyla %6,5 ve %5,1 olarak bulunmuş, alfuzosinin invaziv tedaviye geçiş riskini azalttığı bildirilmiştir.²⁰ Çalışmamızda α_1 -bloker kullanan hastaların %3,5'inde tedavinin 12. ayında tedavi başarısızlığı nedeniyle cerrahi tedaviye geçildiği ve α_1 -bloker türleri arasında bu oran açısından farklılık olmadığı, tedavinin 24. ayında hiçbir α_1 -bloker grubunda cerrahi tedaviye geçilen hasta olmadığı saptanmıştır. Kombinasyon tedavisi kullanan hastaların ise %1,6'sında tedavinin 12. ayında tedavi başarısızlığı nedeniyle cerrahi tedaviye geçildiği, kombinasyon tedavileri arasında bu oran açısından farklılık olmadığı, tedavinin 24. ayında ise yalnız alfuzosin ile dutasterid kullanan bir hastada tedavi başarısızlığı nedeniyle cerrahi tedaviye geçildiği saptanmıştır. Genel olarak α -bloker monoterapisi grupları ve aynı α_1 -blokerin dutasterid ile birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi grupları karşılaştırıldığında ise; tedavinin 12. ayında, tedavi başarısızlığı nedeniyle, cerrahi tedaviye geçiş oranının α_1 -bloker gruplarında kombinasyon tedavisi gruplarına kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır.

SONUÇ

BPO düşündürülen AÜSS'si olan orta/ağır derecede semptomatik hastaların medikal tedavisinde α_1 -bloker monoterapileri ve 5α -redüktaz inhibitörüyle kombinasyonları etkin ve güvenilir tedavi yöntemleridir. Günümüzde kullanılması önerilen dört farklı α_1 -blokerin (alfuzosin, doksazosin, tamsulosin ve terazosin) klinik ve laboratuvar parametreleri üzerine etkileri benzerken, yan etki profilleri farklılık gösterebilmektedir. Kombinasyon tedavileri, büyük prostatlı (>40 cm³) hastalarda, α_1 -bloker monoter-

pilerinden daha üstün klinik düzelme sağları. PSA ve PV üzerine etkisi olmayan α_1 -blokerlerin aksine, tedaviye 5α -redüktaz inhibitörü eklenmesinin PSA ve PV'yi azalttığı unutulmamalıdır. Kombinasyon

tedavileri α_1 -bloker monoterapilerinden daha üstün klinik düzelme sağlamakla beraber, ilaçla ilgili cinsel işlev bozukluğu görülme sıklığı kombinasyon tedavilerinde sık görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al; Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61(1):37-49.
- Erten K, Tahmaz ML. [Etiology]. Kadioğlu A, Aşçı R, Semerci B, Orhan İ, Çayan S, Yaman Ö, ve ark., editörler. *Prostatın Benign Hastalıkları*. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti; 2009. p.69-76.
- Akı FT, Aygun C, Bilir N, Erkan I, Ozen H. Prevalence of lower urinary tract symptoms in a community-based survey of men in Turkey. *Int J Urol* 2003;10(7):364-70.
- Tarcan T. [Differential diagnosis of lower urinary tract symptoms in men: "the urinary bladder is an unreliable witness"]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005;1(1):30-7.
- Madersbachera S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 Guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH Guidelines). *Eur Urol* 2004; 46(5):547-54.
- AUA Practice Guidelines Committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170(2 Pt 1):530-47.
- McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011; 185(5):1793-803.
- Kirby R, Lepor H. Evaluation and nonsurgical management of benign prostatic hyperplasia. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p.2766-802.
- Atan A, Tuncel A. [Treatment options in benign prostate hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms]. *Turkish Journal of Urology* 2012;38(4):228-32.
- Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, et al. Veterans Affairs Cooperative Studies, Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335(8):533-9.
- Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Wittjes WP, Delauche-Cavallier MC, et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *European ALFIN Study Group. Eur Urol* 1998;34(3):169-75.
- Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, et al; Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. 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(1):119-26.
- McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al.; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349(25):2387-98.
- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, et al; CombAT Study Group. 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(2):616-21.
- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al; CombAT Study Group. 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(1):123-31.
- Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. 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(3):434-41.
- Tezer M, Cangüven Ö, Memmedov F, Kadioğlu A. [The treatment with alpha blockers and their effects on sexual function in BPH]. *Türk Üroloji Dergisi* 2007;33(1):24-35.
- Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C; ARIA3001, ARIA3002 and ARIB3003 Study Investigators. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004;46(4):488-94.
- Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 1999;36(1):1-13.
- Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int* 2006;97(4):734-41.