

Prazosinin Alt Üriner Sistem Üzerine Etkisi

*Sacit YILDIZ **

*Recep BÜYÜKALPELLİ ***

İdrarın mesanede tutulmasında veya idrar akımının sağlanmasında görev alan oluşumlardan başlıcaları detrusor kası, internal ve eksternal üretral sfinkterlerdir. ürinasyon ile ilgili patolojilerin aydınlatılması amacı ile bu oluşumlara ait anatomik özellikler ve mesane boynuna etkili ilaçlar hayvan deneyleri ile yoğun şekilde araştırılmıştır.

İnternal üretral sfinkter mesane boynundan itibaren proksimal üretra içerisinde uzanarak erkeklerde prostatik üretrayı çevreler ve membranöz üretrada sonlanır. Düz kas fibrilleri ve elastik dokudan oluşmuştur; 30-40 mm Hg intravezikal basınca kadar kapalı kalır. Prostatik üretranın distalinde eksternal üretral sfinkter bulunur ve çizgili kas dokusundan oluşmuştur; fibrilleri proksimale doğru mesane boynuna kadar uzanır. Spinal kordun S₃, 3, 4 segmentlerinden çıkan pudental sinir aracılığı ile istemli olarak kontrol edilir. Primer fonksiyonu intravezikal basınçtaki ani artış esnasında (stres) kontinansı sağlamaktır. 70-100 mm Hg basınca kadar dayanma kuvveti vardır. Bazı koşullarda bu değer iki, hatta Üç katına kadar çıkabilir.

Bilateral pudental sinir bloğunun eksternal üretral sfinkteri inaktive ettiği, fakat üriner inkontinans gelişmediği gösterilmiştir (1). Ne çizgili kas gevşeticileri ne de spinal anestezi inkontinansa yol açar. İnternal üretral sfinkterin kontinans için gerekli olmadığı gösterilmiştir.

Sempatik sinir sistemi reseptörleri düz kaslar üzerindeki kontraksiyon (a) veya relaksasyon (0) etkilerine göre alfa veya beta olarak isimlendirilir. Prostat bezinin içerisindeki muskuler doku alfa adrenerjik reseptörlerden zengindir, beta reseptörler pratik olarak yoktur ve kolinerjik reseptörler orta derecededir (2). Prostata glandüler yapısı üzerinde çok yoğun çalışmalar yapılmış olmasına karşın, muskuler komponentleri üzerindeki farmakolojik reaksiyonlar hakkında çok az çalışma yapılmıştır. İnsanda prostat bezinin

anormalliklerinin pek çoğunun glandüler aktiviteden ziyade muskuler tonus ile ilişkili mekanik zorluklardan kaynaklandığı görüşü önem kazanmaktadır.

M. Caine ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptıkları farmakolojik reaksiyonları içeren geniş kapsamlı deneylerinden elde ettikleri sonuçlara göre prostat adenomunun ve prostat kapsülünün farmakolojik reaksiyonlara karşı cevaplarında büyük farklılık mevcuttur (2). Her iki dokuda da alfa adrenerjik stimülasyona karşı kesin cevap elde etmişler, fakat cevabın şiddetinin adenomdan ziyade kapsülde toplandığını gözlemişlerdir. Kapsüldeki cevabın uzun olmasının nedenini muskuler dokunun kapsülde relatif olarak daha fazla olması ile açıklamışlardır.

Yukarıdaki bilgilerin ışığı altında prostat hiperplazili hastalarda gelişen ani idrar retansiyonu alfa adrenerjik reseptörlerin aşırı uyarılmasına bağlı olarak prostat kas dokusu tonusunda artışa yol açarak sonuçta intraüretral basınçta artış geliştiği görüşü kabul edilmektedir (3). Benzer şekilde prostatik hastalardaki retansiyon için kolinerjik ilaçların kullanımının kontrendike olması kolinerjik reseptörlerin bu bölgedeki dağılımı ile açıklanmaktadır.

Alt üriner sistem obstrüksiyonu olan hastalarda semptomların hafifletilmesi amacı ile tedavide bazı alfa adrenerjik reseptör blokörleri denenmiştir. Literatürde bu konu ile ilgili ilk yoğun çalışmalar Fentolanin ve Fenoksibenzamin ile yapılmıştır (4, 5). Boreham ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar da prostatik obstrüksiyona bağlı semptomları olan ve normal kardiyovasküler sisteme sahip hastalarda oral alfa adrenerjik reseptör blokörleri ile % 59 oranında semptomatik ve ürodinamik iyileşme tespit etmişlerdir (6). Prostatektomi için önemli bir bekleme nedeni olan ve malignensi belirtisi olmayan obstruktif üropatili hastalarda Fenoksibenzaminin kullanılabileceğini önermişlerdir. Mobley değişen derecelerde nörojen vezikal disfonksiyonu olan 37 hastada Fenoksibenzaminin etkisini incelemişlerdir (7). % 78 oranında başarı elde

* Ondokuz Mayıs üniversitesi Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** Ondokuz Mayıs üniversitesi Tıp Fak. üroloji Anabilim Dalı Alrş. Görevlisi

etmişler, refleks nörojen mesaneli hastalarda ise başarı oranının % 86 olduğunu bildirmişlerdir.

Spinal kort travmaları sonrası mesanenin boşalmamasındaki yetersizlikler üroloji için büyük problem oluşturur. Bu problemin çözümü amacı ile yapılan girişimler arasında intermitant kateterizasyon, Crade manevrası, transüretal sfinkterektomi, üriner diversiyon ve sürekli Foley kateter drenajı başlıcalarıdır. Spinal kort travması sonrası gelişen nörojen mesane tedavisinde Fenoksibenzaminin klinik olarak kullanışlı olabileceğine dair literatürde yayınlar mevcuttur.

Otonomik disrefleksi quadriplejik hastalarda önemli bir klinik problemdir. Sendrom T, üzerinde mectulla spinalis lezyonu ve lezyon altında sağlam medulla spinalis olanlarda gelişir; ve paroksizmal hipertansiyon, baş ağrısı, terleme, bulantı, anksiyete ve bradikardi ile karakterizedir. Güire ve arkadaşları otonomik disrefleksili hastalarda mesane boynundaki direnci azaltarak miksiyonu temin etmek için küçük dozlarda Fenoksibenzamin tedavisi yapmışlar ve bu tedavi ile beklenmedik dramatik bir cevap elde etmişlerdir (8).

Fenoksibenzamin tüm bunlara karşın birkaç dezavantaja sahiptir. Refleks taşıkardi ve uzun süreli postural hipotansiyona yol açabilecek bir alfa adrenerjik reseptör blokajı yapabilir. Baş dönmesi, letarji ve bayılma gibi diğer yan etkiler nadir değildir.

Fenoksibenzaminin takiben bir diğer alfa adrenerjik reseptör blokörü olan ve vazodilatasyon yolu ile antihipertansif etki gösteren Prazosin ile benzer çalışmalar yapılmıştır. Hedlund ve arkadaşları kardiyovasküler ve serebrovasküler problemi olmayan benign prostat hiperplazili 20 hastaya Prazosin tedavisi uygulamışlardır (9). Çalışmalarından çıkardıkları sonuçta Prazosinin maksimum ve ortalama akım oranlarını önemli ölçüde geliştirdiği, rezidüel idrar miktarı ve obstruktif semptomları azalttığını gözlemişlerdir. Bu sonuçlar daha önce Fenoksibenzamin tedavisi ile elde edilenlere benzemektedir. Çalışmalarında voiding basınç parametreleri (detrusor açma basıncı, maksimal detrusor basıncı ve maksimum akış esnasındaki intra vezikal basınç), açılma zamanı ve ilk işeme hissi Prazosin ile önemli ölçüde değişmemiştir. Bu bulgular Gerstenberg'in elde ettiği sonuçlar ile farklıdır; bu araştırıcı basınç parametrelerinin

önemli ölçüde azaldığını ve ilk hissetmede mesane kapasitesinin arttığını 4 hafta süre ile günde 15 mg Fenoksibenzamin tedavisi uyguladığı 9 benign prostat hiperplazili hastada göstermiştir. Bu farklılık düşük doz Prazosin kullanmaya ve ayrıca ilaçlar arasındaki farmakodinamik farklılığa bağlı olabilir. Çünkü Prazosin Fenoksibenzamine göre daha selektif bir a, adrenerjik reseptör blokördür ve Fenoksibenzaminin olağan bir yan etkisi olan uyku verici etkiye nadiren yol açar. Ayrıca Fenoksibenzaminin sedatif etkisini de göz önünde bulundurmak gerekir.

Prazosin ayrıca alt motor nöron lezyonu olan hastalarda intraüretal basıncı azaltmakta ve inhibe olmamış kontraksiyonları önlemektedir (10). Ditlev Jensen inhibe olmamış nörojen mesaneli 9 hastada yaptıkları kısa süreli ve uzun süreli Prazosin tedavisinden elde ettikleri sonuçlara göre mesane kapasitesinde artma ve inhibe olmamış kontraksiyonlarda azalma tesbit etmişlerdir (11). Kısa süreli deneylerde normal ve inhibe olmamış nörojen mesaneli hastaların her ikisinde de intra vezikal basınçta azalma olmuş; kısa süreli deneylerde normal mesane kapasitesi değişmemiştir.

Prazosin muhtemelen presinaptik a1a adreno-reseptör etkisinin yokluğuna bağlı olarak kalp atımı üzerindeki etkisi zayıftır. Prazosinin "ilk doz fenomeni" dışında, yan etkileri genel olarak önemsiz kabul edilir. Hipertansif hastalarda gözlenen bu akut hipotansif etki ilk dozun düşük alınması veya ilk dozun gece yatmadan önce alınması ile önlenbilir. Literatürde Prazosin tedavisi esnasında üriner inkontinans geliştiğine dair yayınlar mevcuttur (12). Ayrıca intihar amacı ile yüksek doz Prazosin alan bir hastada priapizm geliştiği bildirilmiştir (13).

Benign prostat hiperplazili hastalarda gelişen ani idrar retansiyonu alfa adreno-reseptörlerin aşırı uyarılmasına bağlı olarak prostat kas dokusu tonusunda artış sonucu intraüretal basıncın yükselmesi ile gelişir. Alfa adrenerjik reseptör blokörleri ile tedavide maksimum ve ortalama akım oranları artar, rezidüel idrar miktarı ve obstruktif semptomlar azalır. Çalışmalardan elde edilen sonuçların ışığı altında benign prostatik obstruksiyonu olan hastalarda Prazosin tercih edilmesi gereken bir antihipertansif ajandır.

KAYNAKLAR

1. Kleeman FJ: The physiology of the internal urinary sphincter. *J. Urol.*, 104: 549, 1970.
2. Caine M, S Raz and M Zeigler: Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostat, prostatic capsule and bladder neck. *Br. J. Urol.*, 47: 193, 1975.
3. Caine M, A Pfau and S Perlberg: The use of alpha-adrenergic blockers in benign prostatic obstruction. *Br. J. Urol.*, 48: 255, 1976.
4. Whitfield HN, PT Doyle, ME Mayo and N Poopalasingham: The effect of adrenergic blocking drugs on outflow resistance. *Br. J. Urol.*, 47: 823, 1976.

5. Awad SA, JW Downie, DW Lywood, RA Young and SV Jarzyló: Sympathetic activity in the proximal urethra in patients with urinary obstruction. J. Urol. 115: 545, 1976.
6. Boreham PF, P Braithwaite, P Milewski and H Pearson: Alpha-adrenergic blockers in prostatism. Br. J. Surg. 64: 756, 1977.
7. Mobley DF: Phenoxybenzamine in the management of neurogenic vesical dysfunction. J. Urol., 116: 737, 1976.
8. McGuire EJ, FM Wagner and RM Weiss: Treatment of autonomic dysreflexia with phenoxybenzamine. J. Urol., 115: 53, 1976.
9. Hedlung H, KE Anderson and A Ek: Effects of Prazosin in patients with benign prostatic obstruction. J. Urol. 130:275, 1983.
10. Anderson KE, A Ek, Ff Hedlung and A Mattiason: Effects of Prazosin on isolated human urethra and in patients with lower motor neuron lesions. Inv. Urol. 19:39,1981.
11. Jensen D: Uninhibited neurogenic bladder treated with Prazosin. Scand.J. Urol. Nephrol., 15: 229, 1981.
12. Thien T, KP Delaere, EM Debruyne and RA Koene: Urinary incontinence caused by Prazosin. Br. J. Med., 1: 622, 1978.
13. Robbins DN, ED Crawford and LH Lackner: Priapism secondary to Prazosin overdose. J. Urol., 130: 975, 1983.