

ORAL FINASTERIDE THERAPY IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

ZEYLAN, S.*, ACAR, O.**, YETKİN, M.*, BAĞATUR, B.*

ÖZET

Amaç: Selektif bir 5 α -redüktaz inhibitörü olan finasteridin BPH üzerindeki etkisinin araştırılması.

Yöntem ve gereç: Çalışma, Sağlık Bakanlığı Beyoğlu Hastanesi Üroloji Kliniği'ne başvuran 20 BPH'lı hasta üzerinde yapıldı. Hastaların hepsine 5 mg/gün oral finasterid verildi ve 0., 3., 6. ve 12. aylarda üroflowmetri, abdominal US, TRUS, PSA ölçümü ve IPSS uygulandı.

Bulgular: Prostat hacmi 38,2 ml'den 29,3 ml'ye düştü. Maksimum akım hızı % 24, ortalama akım hızı % 33, miksiyon hacmi % 24 oranında artarken rezidüel idrar miktarı % 43 oranında azaldı. PSA % 45 oranında düştü, IPSS'nun 3 puan azaldığı belirlendi. Bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Akım süresindeki % 9'luk azalma anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Finasterid kullanımı BPH'da seçilmiş vakalarda etkin ve güvenli bir medikal tedavidir. Kesin yargı için daha büyük serilere ve daha uzun izlem sürelerine gereksinim vardır.

SUMMARY

Objective: To research the effect of finasteride, a selective 5 α -reductase inhibitor, on BPH.

Material and method: The study has been conducted on 20 patients with BPH who have applied the Urology Clinic of Beyoğlu Hospital. 5 mg/day oral finasteride has been given to each patient and uroflowmetry, abdominal US, TRUS, PSA-measurement and IPSS has been applied on 0th, 3th, 6th and 12th months.

Results: Prostate volume has decreased from 38,2 ml to 29,3 ml. Maximum flow rate has increased by 24 %, average flow rate by 33 % and micturition volume by 24 %, while residual urine volume has decreased by 43 %. PSA has decreased by 45 % and IPSS has receded by 3 points. All these findings were considered to be statistically significant. The 9 % decrease in the flow time was not considered to be significant.

Conclusion: Finasteride application is an effective and reliable medical treatment in selected cases of BPH. Larger series and longer follow-up period is required for definite conclusion.

ANAHTAR KELİMELER: BPH, finasterid, üroflowmetri, PSA, IPSS

KEY WORDS: BPH, finasteride, uroflowmetry, PSA, IPSS

* Sağlık Bakanlığı Beyoğlu Hastanesi Üroloji Kliniği

** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği

GİRİŞ

BPH erkeklerde en sık rastlanan benign tümörlerden biridir ve 50 yaşını aşan erkeklerin büyük çoğunluğunun üriner semptomlarından sorumludur. Cerrahi yöntemler 100 yıldan fazla bir süre boyunca BPH için ana tedavi yöntemi olmuştur. Bugün altın standard olarak kabul edilen TUR-P ve açık prostatektomi BPH'nin en etkin tedavi yöntemleridir. 80 yaşına ulaşan erkeklerin % 20'sinin prostatektomi operasyonu geçirdiği belirlenmiştir.¹

Bununla birlikte hasta popülasyonunu ileri yaştaki erkeklerin oluşturması bazı problemler doğurmaktadır. Kanama, üriner infeksiyon vs. gibi erken komplikasyonlar ve inkontinans, üretral striktür, retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon gibi yaşam kalitesini etkileyen geç komplikasyonlar nedeniyle cerrahiye alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Medikal tedavi yöntemlerinden biri de selektif 5 α -redüktaz inhibitörü olan finasterid kullanımındır.

Prostattaki metabolik olaylardan testosteronun aktif şekli olan dihidrotestosteron (DHT) sorumludur. 5 α -redüktaz, testosteronun DHT'ye dönüşümünü sağlar. Finasteridin bu enzimi selektif olarak inhibe ederek hipogonadizme yol açmadan BPH'nin gelişimini engellediği ve prostatı küçülterek BPH'ya bağlı semptomları giderdiği öne sürülmektedir.²

Çalışmanın amacı BPH'lı hastalarda finasteridin semptomlara, prostat hacmine ve üroflowmetri parametreleri üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışma Sağlık Bakanlığı Beyoğlu Hastanesi Üroloji Kliniği'nde 1.10.1994-31.3.1996 tarihleri arasında, BPH tanısı konulmuş 20 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 65,3 (56-73) olarak belirlendi. Hastaların hepsine digitorektal muayene (DRM), abdominal US, TRUS, İVP, PSA ölçümü, üroflowmetri ve uluslararası prostat semptom skorlaması (IPSS) uygulandı. 50 g'ın üzerinde prostat hacmi olanlarda hemogram ve rutin biyokimyasal tetkiklerinde patolojik sonuçları olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Hastaların hepsine 5 mg/gün tek doz oral finasterid verildi. 3., 6. ve 12. aylarda bütün incelemeler tekrarlanarak hastalar değerlendirildi. So-

nuçların istatistiksel analizi için Student-t testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 20 hasta alındı. Hastaların klinik ve üroflowmetrik analizleri şu şekilde değerlendirildi:

Maksimum akım hızı ortalama 11,05 ml/sn'den (7-16) 12 aylık tedavi sonrası % 24'lük bir artışla ortalama 13,7 ml/sn'ye (10-17) yükseldi. İki değer arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı (p=7,45x10⁻⁷). Maksimum akım hızındaki iyileşme tedavinin 3. ayında belirginleşmekte olup ortalama 12,2 ml/sn'ye (9-18) yükselmişti ve tedavi başlangıcına göre fark yine anlamlıydı.

Ortalama akım hızı tedavi öncesi 5,95 ml/sn (4-8) iken, 12 ay sonunda % 33 oranında artarak ortalama 7,9 ml/sn'ye (7-9) çıktı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=9,46x10⁻⁸). Ortalama akım hızı da 3. aydan itibaren anlamlı derecede iyileşme gösterdi.

Miksiyon hacmi ortalaması 230,5 ml'den (120-400) % 24'lük bir artışla 285,5 ml'ye (200-400) yükseldi. Bu parametrede de iki değer arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark vardı ve bu fark 3. aydan itibaren mevcuttu.

Akım süresi ortalaması başlangıçta 30,1 sn (25-66) iken 12 ay sonra % 9 oranında azalarak 36,1 sn'ye (24-57) indi, ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı.

Rezidüel idrar miktarı ortalaması 77,8 ml (30-150) iken tedavi sonrası % 43 azalarak 44,6 ml'ye (18-82) düştü ve aradaki fark ileri derecede anlamlıydı (p=0,0001).

Prostat hacmi ortalama 38,2 ml'de (28-50) 29,3 ml'ye (21-43) indi ve iki değer arasındaki fark anlamlı bulundu (p=7,32x10⁻⁸). İki hastanın prostat hacminde minimum artış saptandı (34/36 ml ve 35/40 ml). 18 hastanın prostat hacmi ise % 13-46 oranında azalma gösterdi.

PSA değeri ortalaması 2,3 ng/ml'den (1,4-3,8) 6 ay içinde 1,9 ng/ml'ye (1,2-3,2) ve 12 ay içinde ortalama % 45 oranında azalarak 1,3 ng/ml'ye (0,6-2,1) indi. Tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı.

IPSS tedavi öncesi ortalama 11,3 (7-18) iken 12 ay sonra ortalama 8,1 (5-13) olarak saptandı. Fark ileri derecede anlamlıydı (p=2,67x10⁻⁵).

Yan etki olarak iki hastada impotans geliştii, bir hasta ise ejakulat miktarının hissedilir derecede azalmasından yakındı. Finasteride bağlı başka önemli bir istenmeyen etki saptanmadı.

TARTIŞMA

BPH yaşılanan erkeğin en önde gelen problemlerinden biridir. Erkeklerin % 10'unda BPH'nın neden olduğu obstrüktif semptomların giderilmesi için cerrahi girişim gerekeceği tahmin edilmektedir ve yaşam süresinin artması ile bu oranın da giderek artacağı öne sürülmektedir.^{3,4}

BPH tedavisinde TUR-P ve açık prostatektominin diğer yöntemlere göre önde gelmelerine ve altın standard olarak kabul edilmelerine karşın operasyonun mortalite ve morbiditesi nedeniyle cerrahiye alternatif tedavi yöntemlerinin arayışı içine girilmiştir.^{4,5} Bunlardan birisi de 5 α -redüktazı selektif olarak inhibe ederek BPH'nın temelindeki patolojiye yönelik tedavi olanağı sunan finasterid kullanımınıdır.²

Tammela, finasteridle 6 aylık BPH tedavisi sonucu maksimum akım hızının 7,7 ml/sn'der. 10,3 ml/sn'ye, ortalama akım hızının da 4,2 ml/sn'den 5,6 ml/sn'ye yükseldiğini göstermiştir. Rezidüel idrar miktarı 117 ml'den 76 ml'ye, prostat hacmi 50 ml'den 35 ml'ye, PSA ise 5,4 ng/ml'den 2,9 ng/ml'ye düşmüştür.⁶ Kirby, 12 aylık bir çalışmada maksimum akım hızının 3,3 ml/sn arttığını, ortalama prostat hacminde % 14, PSA'da % 28 düşüş olduğunu bildirmiştir.⁷

Bizim çalışmamızın sonuçları da literatüre uyumlu bir durum göstermektedir. Çalışmada maksimum akım hızı ortalama 2,6 ml/sn arttı. İleri yaşlardaki erkeklerde maksimum akım hızının yılda ortalama 0,2 ml/sn düşüş gösterdiği düşünülürse,⁸ bu iyileşme 10 yıllık akım hızı düzelmesi anlamına gelmekteydi. Hastalarımızın ortalama akım hızı, rezidüel idrar miktarı ve miksiyon hacminde de anlamlı iyileşmeler saptandı.

Prostat hacmi 12 ayın sonunda ortalama % 23'lük bir azalma gösterdi. İki hastanın prostat hacminde minimum artış görülmesi ve diğerlerinde % 13-46'luk azalmalar saptanması, prostatın epitelyal ve stromal fraksiyonlarının hacimlerinin aynı oranda olmaması ve bu yüzden finasteride yanıtının farklı olması ile açıklanabilir.⁹

PSA değeri tedavi başlangıcına göre ortalama

% 45 oranında azalmıştır ve bu oran literatür ile uyumludur.¹⁰ Bu yüzden olası bir prostat kanserini gözden kaçırmamak için finasterid tedavisi altındaki hastalarda PSA değeri düşeceğini hesaba katmak gerekir. Basitçe 12 aylık tedavi sonrası belirlenen PSA'nın 2 ile çarpılması yeterlidir.

BPH patolojisinde hastaların hekime başvuru nedenleri üriner semptomlar ve yaşam kalitesinin kötüleşmesidir. Spontan düzelmeler, stabil dönemler, belirti ve bulguların kötüleşmesi ile hastalığın kliniğinde görülen dalgalanmalar BPH'nın özelliklerindedir ve plasebo etkisi, BPH tedavisinde kullanılan hiç bir ilaçta inkar edilemez. Bununla birlikte serimizde IPSS'de 12 ayın sonunda ortalama 3 puanlık düzelme söz konusuydu ve bu düzelme 3. aydan itibaren farkediliyordu. BPH'nın etyopatogenezinin henüz tam olarak açıklanmış olmamasına karşın yaşlanma ve androjenlerin varlığının bu proste çok önemli rol oynadıkları kesinleşmiştir. BPH'nın prostatın transizyonal ve periüretral bölgelerinden kaynaklandığını, üretrayı bası altında bıraktığını ve BPH dokusunun değişen oranlarda fibromusküler stroma ve glandüler epitel içerdiğini bilmekteyiz. Prostatın farklı kişilerde farklı epitel/stroma oranı içermesi ve 5 α -redüktaz inhibisyonuna prostatta en fazla küçülme ile yanıt veren grubun epitel/stroma oranı en yüksek olan grup olduğu yolundaki izlenimler, serimizdeki iki hastada saptanan prostat hacmindeki küçük artışların bu durumdan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Burada prostat hacmi ölçüm yöntemlerinin bir hafta payının bulunabileceğini de göz önünde tutmak gerekir.

Potens ve sekonder seks karakterlerinin testosterona bağlı olması finasteridin diğer antiandrojen tedavilere önemli bir üstünlük kazanmasına neden olmakta ve hastaların yaşam kalitesinden ciddi bir ödün vermeden BPH tedavisine devam edebilmelerini sağlamaktadır. Serimizde sadece 3 hastada potens ve ejakülasyonla ilgili yan etkiler görülmüştür.

SONUÇ

Finasterid BPH kaynaklı infravezikal obstrüksiyon yakınması olan hastalarda prostatı küçültücü, idrar akımını düzeltici ve semptomları rahatlatıcı olarak etki göstermektedir. Düşük yan etki in-

sidansı ve toksisitesinin azlığı nedeniyle bu rahatsızlığın görüldüğü yaşlı erkeklerde güvenli etyolojik tedavi sağladığı söylenebilir. Ancak finasteridin BPH üzerine etkisinin ve olası istenmeyen etkilerinin daha geniş hasta grupları ve daha uzun süreli izlemlerle araştırılması gerekir.

KAYNAKLAR

- 1) Walsh, P.C.: BPH'in Campbell's Urology, edited by Walsh PC, Retik MD, Stamey TA, Vaughan ED. Sixth Ed., WB Saunders Comp., Phil., Vol 1, Part 25, pp 1009-1027, 1992.
- 2) Stoner, E.: The clinical development of a new 5 alpha reductase inhibitor, finasteride, J Steroid Biochem Mol Biol, Vol 37 (3): 375-378, 1990.
- 3) Geller, J.: Clinical treatment of BPH. J Clin Endocrinol Metab, 80 (3): 745-747, 1995.
- 4) Roos, N.P., Wennberg, J.E., Malenka, D.J., Fisher, E.S., McPherson, K., Andersen, T.F. et al.: Mortality and reoperation after open and transurethral resection of the prostate for BPH. N Engl J Med, 320 (17): 1120-1124, 1989.
- 5) Abrams, P.H., Farrar, D.J., Turner-Warwick, R.T., Whiteside, C.G., Feneley, R.C.L.: The results of prostatectomy: Asymptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. J Urol, 121: 640-642, 1979.
- 6) Tammela, T.L.J., Kontturi, M.J.: Urodynamic effects of finasteride in the treatment of bladder outlet obstruction due to BPH. J Urol, 149: 342-344, 1993.
- 7) Kirby, R.S., Bryan, J., Eardley, I., Christmas, T.J., Liu, S., Holmes, S.A.V. et al.: Finasteride in the treatment of BPH: A urodynamic evaluation. Br J Urol, 70 (1): 65-72, 1992.
- 8) Drach, G.W., Layton, T.N., Binard, W.J.: Male peak urinary flow rate: Relationships to volume voided and age. J Urol, 122: 210-214, 1979.
- 9) Wilson, J.D.: The pathogenesis of BPH. Am J Med, 68: 745-756, 1980.
- 10) Guess, H.A., Heyse, J.F., Gormley, G.J., Stoner, E., Oesterling, J.E.: Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with BPH. Urol Clin North Am, 20 (4): 627-636, 1993.