

## Benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde alfa reseptörlerin önemi

Yrd. Doç. Dr. Yiğit Akın, Prof. Dr. Ercan Yeni  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ile ilişkili, erkeklerdeki işeme disfonksiyonunun medikal tedavisinin en önemli bileşeni alfa reseptörlerin bloke edilmesini sağlayan ilaçlardır (1). Bu sayede prostatik düz kas gevşemesinin meydana geldiği bilinmekteydi. Yeni yapılan çalışmalarda bu gevşemeden bağımsız olarak yüksek olasılıkla kan damarları, ürotelyum, afferent sinirler ve mesane düz kaslarındaki gevşemenin de klinik etkinliği olduğu belirtilmektedir (2). Alfa reseptörlerin alt tiplerine daha selektif etki edebilen silodosin ve tamsulosin gibi ajanların yan etki profili daha düşük olsa da, alfuzosin gibi alfa reseptör alt tiplerine selektif olmayanlar da iyi tolere edilebilmektedir. Bunların aksine terazosin ve doksazosinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri olduğu görülmektedir. Yeni yapılan çalışmalarda bahsi geçen medikal tedavi ajanlarının tolere edilebilmeleri, farmakodinamik etkilerinden çok farmakokinetik etkilerine bağlı görünmektedir. Bu derlemede BPH ile ilişkili alt üriner sistem semptomları (AÜSS)'nin tedavisinde alfa reseptörlerin öneminin tartışılması planlandı.

Yaşlanma ile birlikte BPH'ya bağlı AÜSS erkeklerde sık görülmektedir. Zayıf idrar akım hızı, işeme sonrası rezidü idrar hissi, kesik kesik idrar yapma işeme semptomlarını; idrar yapmada aciliyet hissi, gece idrara kalkma, sık idrara gitme gibi depolama semptomlarını; ve her ikisi birden AÜSS'ni oluşturmaktadır. Tipik olarak erkelerdeki AÜSS BPH'ya atfedilmektedir ve bu durumdaki BPH ise mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) yapabilecek kadar büyümüş prostatı işaret etmektedir (3). Bu durumda alfa reseptörler aracılığı ile prostat düz kaslarının kasılması MÇT'ye katkıda bulunur ve AÜSS ortaya çıkar. Prostat büyümesine bağlı oluşan MÇT ve AÜSS tedavisi, 5 alfa redüktaz inhibitörleri ve/veya cerrahi tedavi ile prostatın küçültülmesini akla getirirse de, ilk basamak medikal tedavi olarak alfa reseptörleri bloke eden moleküller kullanılmaktadır (4,5). Bu tedavi ile prostat düz kaslarında gevşeme sağlanır ve AÜSS yatıştırılır. Kinazolin içerikli alfuzosin, doksazosin ve terazosin,

kinazolin içermeyen tamsulosin ve silodosin bu amaçla kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak Japonya'da kullanılan naftopidil ve çok kısa etki süresine rağmen İngiltere'de halen kullanılan indoramin, BPH'nın medikal tedavisinde kullanılan diğer ajanlardır. Alfa reseptör blokerleri ile yapılan çalışmaların analizinde, uygun dozlarda kullanılan alfa blokerlerin yaklaşık olarak aynı etkinliğe sahip olduklarını göstermiştir fakat tolerebilirlikleri ve yan etki profillerinin farkları, klinik açıdan farklılıklarını oluşturur (6). Bahsi geçen etki ve yan etki alfa reseptörler üzerinden olmaktadır.

Alfa blokerlerin bilinen etkisi, prostat dokusundaki noradrenalin konsantrasyonu ile ilgilidir (7). Bin dokuz yüz yetmişli yıllardaki klinik veriler tüm alfa reseptörlerde geri dönüşümsüz blokaj yapabilen fenoksibenzaminin erkeklerdeki AÜSS yatıştırdığını göstermiştir (8). Hendlun ve ark. ise 1983'de selektif alfa 1 reseptör blokajı yapan prazosinin klinik etkinliğini bildirmişlerdir (9). Klinik çalışmalarla paralel olarak yürütülen in vitro çalışmalarda katekolamin ağırlıklı işlev gören erkek prostatında, alfa 1 reseptör baskınlığı gösterildi (10). Michel ve ark. alfa 1-a, alfa 1-b ve alfa 1-d olmak üzere 3 tip alfa 1 reseptörünün alt tipini gösterdiler (11). Sonraki yapılan farmakolojik çalışmalarda ise alfa 2 (sırasıyla alt tipleri 2a, 2b, 2c) reseptör alt tipinin varlığı gösterilmiştir (12). Böylece, Alfa 1a, 1b, 1d, 2a, 2b, 2c olmak üzere toplamda 6 adet alfa reseptör alt tipi ortaya konulmuştur (12).

Moleküler çalışmalar, alfa 1 adrenerjik reseptörlerin G protein ailesine ait Gq/11'in inositol fosfat (membran fosfolipidi)'ni hidrolizini uyardığını göstermektedir (13). En çok etkili olandan en aza doğru sırasıyla alfa 1a>1b>1d bu durumu gerçekleştirebilmektedir (13). Alfa 1 a alt tipi en çok karaciğer, kalp, beyincik ve beyin korteksinde; 1b alt tipi, dalak, böbrek ve fetal beyinde; 1d alt tipi ise en çok beyin korteksinde ve aortada eksprese edilmektedir (14). AÜSS'de ise prostat, spinal kord ve mesaneden salınan alfa 1 adrenerjik reseptörler önemlidir. Price ve

ark. insitu hibridizasyon tekniği kullanarak yaptıkları çalışmada erkek prostat hücrelerinin mRNA'larının alfa 1a alt tipine karşı duyarlı olduğunu ve BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde selektif blokaj yapan moleküllere ihtiyaç olduğunu bildirdiler (15). Prostat içerdiği düz kas liflerinden dolayı belli bir tonusa sahiptir. Alfa 1a adrenerjik reseptör blokajı ile prostat düz kaslarında gevşeme yapar. Bu sayede BPH'nın dinamik komponenti aşılmış olur. Üretral idrar akım hızını arttırmalar. Üretra sadece alfa 1a reseptörleri içerdiğinden AÜSS tedavisinde önemlidir. Spinal kord ise refleks arklar içerir. Spinal kordda sırası ile alfa 1a ve 1b alt tip reseptörler bulunmaktadır (16). Santral sinir sistemi ve spinal korddaki alfa reseptörlerin, alt üriner sistem fonksiyonlarının düzenlemesine yardım edebileceği hipotezi olsa da; tamsulosin (17) ve alfuzosinin (18) kan beyin bariyerini çok az geçebildiği gösterilmiştir. Mesane semptomları da AÜSS'nin önemli bir parçasıdır. Normal mesane alfa 1d eksprese etmektedir (19). MÇT söz konusu olduğunda mesanedeki alfa reseptörler up regüle olmakta ve tedavide fonksiyonel olarak önemli yer tutmaktadır (20). Sağlıklı insan mesanesinde alfa reseptörlerin daha az salgılandığının gösterilmesi de, bu durumu destekler niteliktedir (21).

Alfa reseptörlerin bloke edilmesi, damar düz kaslarını gevşetip vazodilatasyona neden olabildiğinden, AÜSS tedavisi sırasında bu durumla da karşılaşılabilir. Ayrıca insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ilerleyen yaş ile arterlerdeki alfa 1b reseptörlerin alfa 1a reseptörlere göre daha da fazla eksprese edilmeye başladığı gösterilmiş, ve alfa 1 a reseptör alt tipine özgü blokaj yapan tamsulosinin hipotansiyon etkisinin daha az olması bu yolla açıklanmıştır (22). Bahsi geçen moleküler mekanizmaların keşfi ile seminal veziküllerde de alfa reseptörlerin varlığı gösterilmiştir (23). Bu sayede seminal veziküller üzerindeki alfa blokaj sağlanması ile ejakülasyonun ilk safhası olan emisyon engellenebilir, sonuç olarak da ejakülasyon geciktirilebilir (24). Daha önceki klinik bir çalışmamızda silodosinin alfa 1a reseptör selektivitesinden faydalananarak, prematür ejakülasyonda elde edilen iyileşmeyi göstermiştir (25).

Bin dokuz yüz doksanlı yılların başında sadece BPH'nın cerrahi yöntemlerle efektif tedavisi yapılırken, yine bu yıllarda kullanılan çalışma modellerinde prostat büyümesinin MÇT yaparak AÜSS yaptığı ve alfa-blokaj yoluyla bu durumun aşılabileceği görüşü giderek yaygınlaşmıştır (26).

Ayrıca üretra, mesane ve spinal korddaki alfa reseptörlerin rolünün anlaşılması ile medikal tedavide büyük aşamalar kaydedilmiştir. Bu bağlamda, AÜSS tedavisinde, alt üriner sistem vasküler yatağı, üroepitel ve afferent sinirlerdeki alfa reseptörlerin rolünü de göz önünde bulundurmaya gerekir. Özellikle alfa reseptör alt tipine selektif antagonistlerin etkileri hayvan modellerinde gerçekçi bir şekilde öngörülememektedir (27). Bütün bunlar, BPH'ya bağlı MÇT ve AÜSS'in birçok karışık mekanizmaya sahip olabileceğini akla getirmektedir. Tüm bu heyecan verici gelişmelere rağmen AÜSS'nin bir parçası olan depolama semptomları ise alfa bloker tedavi ve hatta cerrahi tedavi ile aşılamayabilir (28). Lee ve ark. yaptıkları çalışmada antimuskariniklerin BPH'ya bağlı AÜSS tedavisindeki yerinden bahsetmişlerdir (29). Bu noktada alfa reseptörlerden bağımsız olarak özellikle muskarinik reseptör blokajı ile acil işeme hissini giderilmesi hedeflenmektedir.

BPH ile birçok ortak patofizyolojik noktaları gösterilen erektil disfonksiyon için ortak tedavi molekülü olarak fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörlerinden de bahsedilmektedir (30,31). Burada alfa reseptörlerin dışında, prostat mesane ve üretrada yaygın bulunan fosfodiesteraz enzim aktivitesinin inhibisyonu ile alt üriner sistemdeki damarlarda gevşeme, kan akımında ve doku oksijenizasyonunda artış, mesanede afferent sinir uyarımında azalma sağlanarak, AÜSS'nin düzeltebileceği ön görülmektedir (32). Güncel olarak, Avrupa'da bu durum için günlük tadalafil 5 mg kullanımı onay almıştır. Ülkemizde de hastaların klinik durumları göz önünde tutularak bu tedavi modalitesinden faydalanılmaktadır.

Son zamanlarda gece idrar sıklığı olan ve toplam günlük idrarının üçte biri ve/veya fazlasını gece çıkaran hastalarda desmopressin kullanımı gündeme gelmiştir. Mekanizma alfa reseptörlerinden bağımsız olarak, V2 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanarak antidiüretik etki oluşturulmasıdır. Desmopressin, V1 reseptörlerine afinite göstermez ve hipertansif etki yaratmaz (33).

## Sonuç

Alfa reseptörler ve alt tipleri ortaya konulmuştur. Bu moleküllerin etki ve yan etkileri ortaya çıkartılmıştır. Yeterli dozlarda (alfuzosin 10mg, doksazosin 4-8mg, tamsulosin 0.4mg, terazosin 5mg ve silodosin 8mg) kullanılan alfa blokerler yaklaşık birbirine yakın klinik etki göstermektedir. Farklı yan etkileri ise kardiyovasküler sistem üzerine

olan değişik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Halen daha iyi klinik etkileri olan daha az yan etki profiline sahip molekül arayışları sürmektedir. BPH hastalarının ek hastalıkları ve hastaların klinik özelliklerine uygun alfa blokerlerin se-

çimi kadar semptomlarının palyasyonunu sağlayabilecek anti-muskarinik, anti-diüretik, fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörleri ve/veya 5 alfa redüktaz inhibitörleri ile kombinasyonu gündeme gelebilir.

### Kaynaklar

1. Auffenberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 2009 Nov;36(4):443-459.
2. Yono M, Tanaka T, Tsuji S, Irie S, Sakata Y, Otani M, Yoshida M, Latifpour J. Effects of age and hypertension on  $\alpha_1$ -adrenoceptors in the major source arteries of the rat bladder and penis. *Eur J Pharmacol.* 2011 Nov 16;670(1):260-265.
3. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. *Eur Urol.* 2006 Apr;49(4):651-658.
4. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'dow J, Nordling J, de la Rosette JJ; European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2013 Jul;64(1):118-140.
5. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: diagnosis and treatment recommendations. *J Urol.* 2003 Aug;170(2 Pt 1):530-547.
6. Milani S, Djavan B. Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: latest update on alpha-adrenoceptor antagonists. *BJU Int.* 2005 Jun;95 Suppl 4:29-36.
7. Michel MC. The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction: alpha-blockers in the treatment of male voiding dysfunction - how do they work and why do they differ in tolerability? *J Pharmacol Sci.* 2010;112(2):151-157.
8. Caine M, Perlberg S, Meretyk S. A placebo-controlled double-blind study of the effect of phenoxybenzamine in benign prostatic obstruction. *Br J Urol.* 1978 Dec;50(7):551-554.
9. Hedlund H, Andersson KE, Ek A. Effects of prazosin in patients with benign prostatic obstruction. *J Urol.* 1983 Aug;130(2):275-278.
10. Hieble JP, Caine M, Zalaznik E. In vitro characterization of the alpha-adrenoceptors in human prostate. *Eur J Pharmacol.* 1985 Jan 2;107(2):111-117.
11. Michel MC, Kenny B, Schwinn DA. Classification of alpha 1-adrenoceptor subtypes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1995 Jul;352(1):1-10.
12. Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, Eikenburg DC, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Ruffolo RR Jr. International union of pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of alpha 1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev.* 1995 Jun; 47(2): 267-270.
13. Hawrylyshyn KA, Michelotti GA, Coge F, Guenin SP, Schwinn DA. Update on human alpha1-adrenoceptor subtype signaling and genomic organization. *Trends Pharmacol Sci.* 2004 Sep;25(9):449-455.
14. Price DT, Lefkowitz RJ, Caron MG, Berkowitz D, Schwinn DA. Localization of mRNA for three distinct alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human tissues: implications for human alphaadrenergic physiology. *Mol Pharmacol.* 1994 Feb;45(2):171-175.
15. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, Allen LF, Caron MG, Lefkowitz RJ. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol.* 1993 Aug;150(2 Pt 1):546-551.
16. Smith M, Schambra U, Wilson K, Page S, Schwinn D. Alpha1-adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding alpha1-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. *Brain Res Mol Brain Res.* 1999 Jan 8;63(2):254-261.
17. Soeishi Y, Kobori M, Kobayashi S, Higuchi S, Arima H, Sullivang HR, et al. Absorption, distribution and excretion of 14 C-tamsulosin hydrochloride in rats and dogs. *Pharmacometrics.* 1990; 40: 101-109.
18. Wilde MI, Fitton A, McTavish D. Alfuzosin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in benign prostatic hyperplasia. *Drugs.* 1993 Mar;45(3):410-429.
19. Malloy BJ, Price DT, Price RR, Bienstock AM, Dole MK, Funk BL, Rudner XL, Richardson CD, Donatucci CF, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. *J Urol.* 1998 Sep;160(3 Pt 1):937-943.
20. Barendrecht MM, Frazier EP, Vrydag W, Alewijnse AE, Peters SLM, Michel MC. The effect of bladder outlet obstruction on  $\alpha_1$  - and  $\alpha_2$  -adrenoceptor expression and function. *Neurourol Urodyn.* 2009; 28(4): 349-355.
21. Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol.* 2006 Feb;147 Suppl 2:S88-119.
22. Yokoyama O, Yusup A, Oyama N, Aoki Y, Miwa Y, Akino H. Improvement in bladder storage function by tamsulosin depends on suppression of C-fiber urethral afferent activity in rats. *J Urol.* 2007 Feb;177(2):771-775.
23. de Almeida Kiguti LR, Pupo AS. Investigation of the effects of alpha1-adrenoceptor antagonism and L-type calcium channel blockade on ejaculation and vas deferens and seminal vesicle contractility in vitro. *J Sex Med.* 2012 Jan;9(1):159-168
24. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y. Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int.* 2006 Nov;98(5):1019-1024.
25. Akin Y, Gulmez H, Ates M, Bozkurt A, Nuhoglu B. Comparison of alpha blockers in treatment of premature ejaculation: a pilot clinical trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2013 Oct;15(10):e13805.
26. Gray K, Short J, Ventura S. The alpha1A-adrenoceptor gene is required for the alpha1L-adrenoceptor-mediated response in isolated preparations of the mouse prostate. *Br J Pharmacol.* 2008 Sep;155(1):103-109.
27. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendamm T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Nov 15;296(19):2319-2328.
28. Taylor J, Harrison SC, Assassa RP, McGrother CW; Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The pattern and progression of lower urinary tract symptoms after transurethral prostatectomy compared with those seen in the general population. *Eur Urol.* 2007 Apr;51(4):1023-1029.
29. Lee K-S, Lee HW, Han DH. Does anticholinergic medication have a role in treating men with overactive bladder and benign prostatic hyperplasia? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008 Jun;377 (4-6):491-501.
30. Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn* 2011 Mar; 30(3): 292-301.
31. Morelli A, Sarchielli E, Comeglio P, Filippi S, Mancina R, Gacci M et al. Phosphodiesterase type 5 expression in human and rat lower urinary tract tissues and the effect of tadalafil on prostate gland oxygenation in spontaneously hypertensive rats. *J Sex Med* 2011 Oct;8(10):2746-2760

32. Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol.* 1992 Sep;107(1):178-184.
33. Lose G, Mattiasson A, Walter S, Lalos O, van Kerrebroeck P, Abrams P, Freeman R. Clinical experiences with desmopressin for long term treatment of nocturia. *J Urol.* 2004 Sep;172(3):1021-1025.