

Prostatın Transüretal Rezeksiyonu Sırasındaki Kan Kaybının Azaltılmasında Finasterid'in Rolü

Muaffak KÜÇÜK*, Ender EDİNCİK*, Melahat DİRİCAN**,
Hakan VURUŞKAN*, İsmet YAVAŞCAOĞLU*, Bülent OKTAY*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu randomize prospektif çalışmada; transüretal prostat rezeksiyonundaki (TUR-P) peroperatif kanamanın azaltılmasında, preoperatif finasterid tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Elektif TUR-P uygulanması planlanan 60 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların, rastgele 30 tanesine cerrahi öncesi tedavi verilmezken, 30 tanesine 2 hafta 5 mg/gün finasterid verildi. Cerrahi öncesi ve sonrası kan hemoglobin düzeyleri ölçüldü. Kullanılan yıkama sıvısının miktarı, hemoglobin konsantrasyonu, rezeksiyon süresi ve rezeke edilen prostat doku ağırlığı kaydedildi. Her iki grup arasında yaş, prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, rezeke edilen doku miktarı ve operasyon süresi açısından istatistiksel açıdan fark yoktu. Ortalama kan kaybı finasterid alan grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşüktü ($p=0.017$). Rezeke edilen gram prostat dokusu başına kan kaybı hesaplandığında, istatistiksel açıdan fark daha da anlamlı düşük olarak saptandı ($p=0.005$). Bu çalışma, preoperatif 2 hafta süreyle finasterid kullanımının TUR-P uygulanan hastalarda kanamayı azalttığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Prostat. Finasterid. TUR-P. Kan kaybı.

The Role of Finasteride For Decreasing Blood Loss During Transurethral Resection of Prostate

ABSTRACT

In this prospective, randomized study, we aimed to evaluate the efficacy of presurgical finasteride therapy in decreasing perioperative bleeding during transurethral resection of the prostate (TUR-P). A total of 60 patients scheduled to undergo elective transurethral prostate resection were included in the study. Randomly selected 30 patients received 5 mg finasteride for 2 weeks before surgery while another 30 did not receive any pretreatment. Blood hemoglobin was measured before and after the surgery. The volume and hemoglobin concentration of irrigation fluid, resected prostate weight and duration of resection were recorded. No statistically significant differences were found between the two groups for patient age, PSA level, resected tissue volume and duration of resection. The mean hemoglobin concentration in the irrigation fluid was significantly lower in the finasteride group, than the control group ($p=0.017$). When the blood loss per gram of resected prostate tissue calculated, the mean difference was more significant ($p=0.005$). This study shows that preoperative finasteride administration for 2 weeks decreases bleeding in patients undergoing transurethral prostate resection.

Key Words: Prostate. Finasteride. TUR-P. Blood loss.

Prostat, fibromusküler bir stroma içinde 30-50 adet tübüloalveoler gland içeren sekretuar bir organdır. Benign prostat hiperplazisi (BPH) histolojik olarak prostat glandının transizyonel zonundaki mikronodulariteler olarak tanımlanabilir. BPH neden olduğu semptom ve komplikasyonlar nedeniyle erkek

hastalardaki önemli bir sağlık problemidir. Finasterid prostattaki tip2 5-alfa redüktazın % 80-90 oranında inhibisyonuna neden olmaktadır¹. Bu durum dihidrotestesteron (DHT) seviyelerinin prostatta % 85-90, kanda % 70-80 düşüşü ile sonuçlanır. DHT'deki bu düşüş prostat boyutunda % 20-30 azalma sağlar. DHT'nin prostatta anjiogenez ve mikrodamarlanmayı artırıcı etkisi ve androjen deprivasyonunun prostattan kaynaklanan hemorajinin önlenmesinde etkinliği gösterilmiştir². Finasteridin fare prostatında ventral ve dorsal lob kan akımını azalttığı da saptanmıştır³.

Biz çalışmamızda finasteridin bu etkisini göz önünde bulundurarak BPH hastalarında kısa süreli preoperatif finasterid kullanmanın preoperatif

Geliş Tarihi: 11.10.2007
Kabul Tarihi: 28.11.2007

Dr. Muaffak KÜÇÜK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
16059 Görükle, BURSA
Tel: 0224 2950000
e-mail: kmuaffak@hotmail.com

prostatdan kaynaklanan kanamayı azaltmadaki etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Aralık 2004-Ağustos 2005 arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğine başvuran ve BPH nedeniyle elektif TUR-P operasyonu uygulanması kararlaştırılan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan randomize olarak yarısına operasyondan iki hafta önce günlük 5 mg finasterid verildi. Diğer yarısı herhangi bir medikasyon kullanmadı. Anormal parmakla rektal muayenesi ve PSA yüksekliği bulunan hastalara öncelikle transrektal ultrason eşliğinde biyopsi uygulandı. BPH saptananlar çalışmaya dahil edildi. Aspirin ve benzeri ilaç kullanan hastaların tedavisi cerrahiden 1 hafta önce sonlandırıldı. Ayrıca hiçbir hasta antikoagulan almıyordu. Tüm hastaların operasyondan önce ve operasyondan hemen sonra kan hemoglobinin düzeyleri ölçüldü. Operasyon sırasındaki kan kaybı, operasyonda kullanılan yıkama sıvısındaki hemoglobin konsantrasyonu ile kullanılan toplam sıvı miktarının çarpılması ile hesaplandı. Sıvı hemoglobin konsantrasyonları ise 415 nm, 450 nm ve 700 nm dalga boylarında spektrofotometrik ölçüm yapılarak bulundu. Rezeke edilen prostat dokuları tartıldı. Operasyon sırasındaki total hemoglobin kaybı bu ağırlığa bölünerek 1 gram doku başına kayıp bulundu. Ayrıca tüm hastaların yaşları, PSA düzeyleri ve operasyon süreleri kaydedildi. Hastaların yaş, preoperatif hemoglobin ve postoperatif hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması Student T testi ile, diğer değişkenlerin karşılaştırılması ise non parametrik testlerden Mann Whitney U testi ile yapıldı ($p < 0.05$; istatistiksel anlamlı kabul edildi).

Bulgular ve Sonuç

Çalışmaya alınan 60 hastadan biri ameliyattan vazgeçmesi, biri dış merkezde opere olması ve bir tanesinde diğer tıbbi problemler nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Böylece 28'i finasterid alan, 29'u almayan olmak üzere toplam 57 hastaya TUR-P uygulandı. Finasterid verilen grupta ortalama yaş 67.9 (52-84) yıl idi. PSA düzeyleri ortalaması 4.43 (0.5-16.4) ng/ml, rezeke edilen prostat ağırlığı ortalama 20.07 (6-120) gr ve operasyon süresi ortalama 54 (25-110) dakika bulundu. Finasterid verilmeyen grupta yaş ortalaması 68.9 (55-83) yıl, PSA düzeyleri ortalaması 5.18 (0.49-16.8) ng/ml, rezeke edilen prostat dokusu ağırlığı ortalama 17.17 (5-40) gr ve operasyon süresi ortalama 47 (25-70) dakika bulundu. Her iki grup arasında bu değişkenler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p < 0.05$; istatistiksel anlamlı kabul edildi). Kan hemoglobin kaybı finasterid alanlarda

1.18 (0.1-2.6) gr/dl, almayanlarda 1.46 (0.6-4.3) gr/dl oldu. Her iki grup arasında kan hemoglobin düşüşü açısından fark olsa da istatistiksel açıdan anlamlı değildi. ($p=0.103$). Yıkama sıvısındaki hemoglobine göre total hemoglobin kaybı finasterid alanlarda 49.64 (7.86-155.76) gr, finasterid almayanlarda 76.86 (18.55- 179.55) gr; çıkarılan 1 gr prostat dokusu başına hemoglobin kaybı ise yine finasterid alan ve almayanlarda sırasıyla 2.94 (0.42-8.17) gr ve 4.95 (1.2-13.8) gr olarak bulundu. Buna göre finasterid alan hastalarda, almayanlara göre, total hemoglobin kaybı ve prostat dokusu başına hemoglobin kaybı, istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.017$ ve $p=0.005$). Finasterid alan hastalarda herhangi bir yan etki saptanmadı. Finasterid almayan grupta yer alan ve kan hemoglobin düzeyinde operasyon sonrası 4.3 gr/dl azalma olan bir hastaya, kan transfüzyonu uygulandı.

Tüm bulgular Tablo I'de listelenmiştir.

Tablo I. Finasterid alan ve almayan gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması:

Değişken	TUR-P öncesi Finasterid alan hasta grubu (28 hasta)	TUR-P öncesi Finasterid almayan hasta grubu (29 hasta)	P değeri
Hastanın Yaşı (yıl)	67.9±1.7 yıl	68.9±1.4 yıl	$p > 0.05$
PSA (ng/ml)	4.43±0.86 ng/ml	5.18±0.85 ng/ml	$p > 0.05$
Prostat ağırlığı (Rezeke edilen prostat dokusu ağırlığı, gr)	20.07±4.01 gr	17.17±1.60 gr	$p > 0.05$
Kan hg b miktarında azalma (gr/dl)	1.18±0.12 gr/dl	1.46±0.14 gr/dl	$p > 0.05$
Operasyonda kullanılan Total mayi hgb miktarı (gr)	49.64±7.33 gr	76.86±8.41 gr	$p = 0.017$
Gram prostat başına mayi hgb miktarı (gr)	2.94±0.37 gr	4.95±0.56 gr	$p = 0.005$
Operasyon süresi (dk)	54 ±3 dk	47±2 dk	$p > 0.05$

Tartışma

BPH neden olduğu semptom ve komplikasyonlar nedeniyle erkek hastalardaki önemli bir sağlık problemidir. Yaşamı tehdit edici bir problem olmamakla beraber toplum bazlı çalışmalarda hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceği gösterilmiştir⁴⁻⁵. Benzer çalışmalarda, hastalığın prevalansının 70 yaş ve üzerindeki erkeklerde % 40 olduğu,

Prostatın Transüretral Rezeksiyonu Sırasındaki Kan Kaybı

otopsi çalışmalarında da BPH'nin histolojik kanıtlarının 60-69 yaş arası erkeklerde % 60-80 oranında saptandığı ortaya konulmuştur⁶⁻⁷. DHT ve prostat volümü arasında eşit oranda düşüş olmaması, BPH'nin hem glandüler hem de stromal dokuların büyümesinden kaynaklanmasıdır. Oysa finasterid yalnızca glandüler dokuda atrofiye yol açar. Glandüler dokudaki bu kayıp prostat spesifik antijenindeki (PSA) % 50 düşüşün sebebidir. Finasterid tedavisi ile 6. ayda serum testosteron seviyeleri ya aynı kalır ya da hafif artış gösterir. Folikül stimulan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) düzeylerinde ise sırasıyla % 24 ve % 16 oranında azalma olur⁸. Finasterid prostat boyutunu azalttığı gibi, BPH hastalarında akut retansiyona girme riskini % 58 ve cerrahi tedavi gereksinimi riskini % 36-55 oranlarında azaltmaktadır⁹⁻¹⁰. DHT'nin prostatta anjiogenez ve mikrodamarlanmayı artırıcı etkisi ve androjen deprivasyonunun prostattan kaynaklanan hemorajinin önlenmesinde etkinliği gösterilmiştir². Finasteridin fare prostatında ventral ve dorsal lob kan akımını azalttığı saptanmıştır³.

Hematüri BPH'nin bir semptomudur ve TUR uygulanan hastaların %12'sinde esas endikasyonu oluşturur¹¹. Prostatik kanamaya bağlı gros hematürinin kontrolünde finasterid kullanımı ilk kez 1995'te yayınlanmıştır¹². Sieber ve arkadaşlarının çalışmasında, ortalama 20 aylık finasterid tedavisi ile tekrarlayan hematüri atakları olan 28 BPH'li hastanın 25'inde ataklar önlenmiştir¹³. Finasteridin bu etkisi vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunda azalma ile anjiogenez inhibisyonu ve mikrodamar yoğunluğunun azalması ile açıklanmaktadır¹⁴. Gerçekten de Neal ve arkadaşlarının çalışmasında, finasterid ile tedavi edilen köpeklerde prostatteki kan damarı sayısının cm²'de 29 damardan 9 damara düştüğü gösterilmiştir¹⁵.

TUR-P kanamalı bir ameliyattır. Ameliyat sırasında ve sonrasında % 3.9 kan transfüzyonu gereksinimi ve % 3.3 pıhtı nedeni idrar retansiyonu görülmektedir¹¹. TUR-P sırasında ve sonrasında hemorajiyi azaltmak amacıyla intravenöz premarin enjeksiyonu, yapıştırıcı fibrin lokal instilasyonu, prostat içi fenol enjeksiyonu ve kateter traksiyonu gibi yöntemler kullanılmış ve başarılı bulunmuştur¹⁶⁻¹⁹.

Foley ve ark. 1 yıllık prospektif randomize bir çalışmada, finasteridin prostata bağlı kanamayı azaltıcı veya önleyici etkisinin 6 ayda ortaya çıkan prostat boyutunu azaltıcı etkisinin aksine ilk 4 haftada ortaya çıktığını ortaya koymuşlardır²⁰. Benzer şekilde Carlin ve ark. 12 hastalık serilerinde kanamanın tedavinin ilk 2 haftası içinde azaldığını belirlemiştir²¹. Başka bir çalışmada yine 7 gün finasterid verilen sıçanların prostat kan akımında % 30'ın üzerinde azalma saptanmıştır³.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar 2 haftalık finasterid tedavisi ile TUR- P sırasındaki hemorajinin

azaltılabileceğini göstermiştir. Her ne kadar kan kaybı finasterid kullananlarda daha az olsa da operasyon zamanı açısından aynı grupta yarar gözlenmemiştir. Yine kan hemoglobin düzeyinde ki azalma finasterid kullananlarda daha az olmakla birlikte istatistiksel fark sağlanamamıştır.

Donohue ve arkadaşları da 2 haftalık finasterid kullanımı ile gram doku başına hemoglobin kaybında avantajı göstermişler ancak kan hemoglobin kaybında istatistiksel anlamlı azalma sağlayamamışlardır. Aynı çalışmada operasyon süreleri belirtilmemiştir²². Hagerty ve arkadaşları 2-4 ay finasterid kullanımı ile perioperatif kanamanın azaltılabildiğini ve bu etkinin 30 gramdan büyük prostatlarda daha belirgin olduğunu göstermişlerdir²³. Başka bir çalışmada finasteridin 3 ay süreyle kullanımıyla ve ancak 18.6 gramdan büyük prostatlarda, hemoraji ve sıvı absorpsiyonu azalması sağlayabildiği gösterilmiştir²⁴. Toplam 35 hastanın yer aldığı, 16 hastanın finasterid kullandığı Lund'un çalışmasında ise peroperatif hemorajiye olumlu etki bulunamamıştır²⁵.

Preoperatif kısa süreli finasterid kullanılan yukarıdaki az sayıda çalışmada finasteride bağlı yan etki profilinden bahsedilmemiştir. Ancak uzun süreli finasterid kullanımı ile etki ve yan etki profilini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. "Proscar long term efficacy and safety study"(PLESS)'de 3040 hasta 48 ay boyunca günlük 5 mg finasterid ile tedavi edilmiştir. Buna göre % 6.4 libido kaybı (plasebo: % 3.4), %8.1 erektil disfonksiyon (plasebo: % 3.7), % 3.7 ejakülatta azalma (plasebo % 0.8) ve % 1'den az oranda ejakülasyon bozuklukları, döküntü, memede büyüme ve hassasiyet görülmüştür⁸. Çalışmamızdaki finasterid alan hasta grubunda yukarıda belirtilen yan etkiler saptanmamıştır. Bu, tedavi süresinin oldukça kısa olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda TUR-P ameliyatı öncesi 2 hafta süreli finasterid kullanımının peroperatif hemorajiyi azaltabildiği gösterilmiştir. Ancak en uygun doz ve kullanım süresinin belirlenmesi amacıyla daha geniş kapsamlı ve hasta sayısı fazla araştırmalar gereklidir.

Kaynaklar

1. Span PN, Voller MC, Smals AG, et al: Selectivity of finasteride as an in vivo inhibitor of 5 alpha-reductase isozyme enzymatic activity in the human prostate. J Urol 1999; 161: 332-7.
2. Marshall S, Narayan P: Treatment of prostatic bleeding: suppression of angiogenesis by androgen deprivation. J Urol 1993; 149:1553-54.
3. Lekas E, Bergh A, Damber JE et al: Effects of finasteride and bicalutamide on prostatic blood flow in rats. BJU Int 2000; 85: 962-5.
4. Garraway WM, Russell EB, Lee RJ, et al: Impact of previously unrecognised benign prostatic hyperplasia on the daily activities of middle aged and elderly men. BrJ Gen Pract 1993; 43: 318-21.

5. Girman CJ, Jacobsen SJ, Tsukamoto T, et al: Health related quality of life associated with lower urinary tract symptoms in four countries. *Urology* 1998; 51: 428-36.
6. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, et al: New diagnostic and treatment guidelines in benign prostatic hyperplasia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 477-81.
7. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474-9.
8. Uygur MC, Arik AI, Altug U, et al: Effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride on serum levels of gonadal, adrenal, and hypophyseal hormones and its clinical significance: a prospective clinical study. *Steroids* 1998;63: 208-13.
9. Mc Conneli JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and need for surgical treatment among men with benign prostate hyperplasia. Finasteride long term efficacy and safety study group. *N Engl J Med* 1998; 338: 557-63.
10. Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, et al: Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patient with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997; 49: 839-45.
11. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, et al: Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol* 1989; 141: 243-7.
12. Puchner PJ, Miller MI: The effect of finasteride on hematuria associated with benign prostate hyperplasia: preliminary report. *J Urol* 1995; 154: 1779-82.
13. Sieber PR, Rommel FM, Huffnagle HW, et al: The treatment of gross hematuria secondary to prostatic bleeding with finasteride. *J Urol* 1998; 159: 232-33.
14. Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA, et al: The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density. *J Urol* 2003; 169: 20-23.
15. Neal DE, Gangula R, Elfarr W, et al: Effect of androgen ablation on angiogenesis in benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998; 159:102.
16. Gray N, Polakow ES: A study of premarin intravenous and its influence on blood loss during transurethral prostatectomy. *J Intern Med Res* 1979; 7: 96-99.
17. Luke M, Kvist E, Andersen F, et al: Reduction of post operative bleeding after transurethral resection of the prostate by local instillation of fibrin adhesive. *BJU* 1986;58: 672-5.
18. Szewczyk W: Blood loss during transurethral resection of the prostate injected with phenol solution. *Int Urol Nephrol*. 1991; 23: 155-9.
19. Walker EM Bera S, Faiz M: Does catheter traction reduce post transurethral resection of the prostate blood loss? *BJU* 1995; 75: 614-7.
20. Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW et al: A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol* 2000; 163: 496.
21. Carlin BI, Bodner DR, Spirnak JP et al: Role of finasteride in the treatment of recurrent hematuria secondary to benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1997; 31: 180.
22. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, et al: Transurethral prostate resection and bleeding: A randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002; 168: 2024-6.
23. Hagerty JA, Ginsberg PC, Harmon JD, et al: Pretreatment with finasteride decreases perioperative bleeding associated with transurethral prostate of the prostate. *Urology* 2000; 55: 684-9.
24. Sandfeldt L, Bailey DM, Hahn RG et al: Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride. *Urology* 2001;58: 972-6.
25. Lund I, Ernst-Jensen KM, Topping N, et al: Impact of finasteride treatment on perioperative bleeding before transurethral resection of the prostate: A prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39: 160-2.