

Detrusor sfinkter dissinerjisine bağlı rezidü idrarı olan çocuklarda alfa-adrenerjik bloker Doksazosin'in etkinliği*

Nizamettin KILIÇ, Emin BALKAN, Taner HALİL, Hasan DOĞRUYOL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Bursa

Özet

Amaç: Alfa blokerler çocuklarda birçok nöropatik işeme bozukluğunda etkin olduğu bilinen ilaçlardır. Bu çalışmada detrusor sfinkter dissinerjisine (DSD) bağlı rezidü idrarı olan çocuklarda alfa-adrenerjik bloker Doksazosin'in etkinliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ürodinamik bulgular ışığında DSD ve rezidü idrar varlığı saptanan, yaşları 5-13 yıl arasındaki 22 olguda 0.5-2.0 mgr/gün arasında değişen dozlarda doksazosin en az 6 ay süreyle kullanılmıştır.

Bulgular: DSD ve rezidü idrar varlığının nedenleri meningo-myelosele, sakral agenezi, anal atrezi ve non nörojenik nörojenik mesane idi. Hastalara tedavi öncesi ve 6 ay sonrasında ürodinamik inceleme ve rezidü idrar miktarı tayini yapılmıştır. Hastaların inkontinans düzeylerinde 11 olguda tam, 4 olguda kısmi iyileşme olmuştur. Maksimum akım hızında artma 13 olguda, kaçırma basıncında düşme 15 olguda görülmüştür. İşeme sonrası rezidü idrar miktarında azalma 13 olguda görülmüştür. İki hastada görülen hafif dereceli hipotansiyon dışında ciddi yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç: Detrusor sfinkter dissinerjisine bağlı rezidü idrarı olan çocuklarda alfa-adrenerjik bloker Doksazosin etkin ve yan etkisi az olan bir seçenektir.

Anahtar kelimeler: Nörojen mesane, detrusor sfinkter dissinerjisi, alfa-adrenerjik bloker, doksazosin, çocuklar

Giriş

Alfa adrenerjik reseptörlerin (AAR) üriner traktusta

*XXIII. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresi, (21-24 Eylül 2005, Gaziantep) ve VIII. Ulusal Çocuk Ürolojisi Kongresi, (01-04 Ekim 2005, Marmaris)'nde sunulmuştur.

Adres: Dr. Nizamettin Kılıç, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Görükle, 16059, Bursa

Yayına kabul tarihi: 17.10.2006

Summary

Therapeutic effect of alpha-adrenergic blocker doxazosin in children with residual urine due to detrusor sphincter dyssynergia

Aim: Alpha blockers have been shown to be effective in treating various types of neuropathic voiding dysfunctions in children. In this study we investigated the effectiveness of treatment with alpha adrenergic blockade in children with residual urine due to detrusor sphincter dyssynergia.

Material and Methods: The alpha blocker doxazosin (0.5 to 2.0 mg daily) was administered to 22 children (5 to 13 years). Children were treated with alpha-adrenergic blocker Doxazosin for at least 6 months. Children had various etiologies, including myelomeningocele, sacral agenesis, anal atresia and nonneurogenic neurogenic bladder. Urodynamics and postvoid residual volumes were checked before and 6 months after doxazosin treatment.

Results: Complete and partial improvement of incontinence was noted in 11 and 4 patients, respectively. Improvement of maximal flow rate and decrease in leak point pressures were noted in 13 and 15 patients respectively. Reduction in the postvoid residual urine was noted in 13 patients. No significant adverse effect was seen during treatment other than mild decreases of systolic and diastolic blood pressure which was seen in two patients.

Conclusion: Alpha blocker doxazosin is effective in the treatment of children with residual urine due to detrusor sphincter dyssynergia.

Key words: Neurogenic bladder, detrusor sphincter dyssynergia, alpha adrenergic blocker, doxazosin, children

özellikle mesane boynu ve üretra boyunca yer aldıkları bilinmektedir⁽¹⁾. Bu reseptörlerin uyarılması düz kas kasılmasına ve mesane boynu çıkış direncinde artmaya, alfa adrenerjik bloka ise düz kas gevşemesi ve mesane çıkış direncinde düşmeye neden olmaktadır⁽¹¹⁾. Alfa adrenerjik blokerler (AAB) uzun yıllardan beri benign prostat hipertrofinin tedavisinde mesane boynununda direnci azaltmak ve idrar akımını rahatlatmak için kullanılmaktadır⁽⁴⁾. AAB çocuk-

larda birçok nöropatik işeme bozukluğunda mesane boynunu rahatlatıcı ve rezidü idrar miktarını azaltıcı etkisi olduğu bilinen ancak kullanımı yaygın olmayan ilaçlardır (2,3,5,6,10). Bu çalışmada detrusor sfinkter dissinerjisine (DSD) bağlı rezidü idrarı olan çocuklarda alfa1-adrenerjik reseptörlere etkin olduğu bilinen AAB doksazosin' in etkinliği araştırılmıştır.

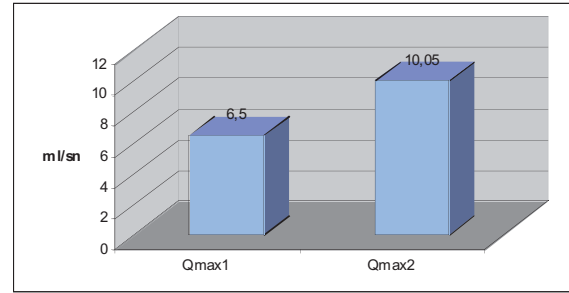
Gereç ve Yöntem

Ürodinamik bulgular ışığında DSD ve rezidü idrar varlığı saptanan, yaşları 5-13 yıl (8.1 ± 2.8) arasındaki 22 olgunun (10 erkek, 12 kız) kayıtları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Alfa1-adrenerjik reseptörlere etkin olduğu bilinen AAB doksazosin (Cardura, Pfizer) 0.5-2.0 mgr/gün arasında değişen dozlarda en az 6 ay süreyle kullanılmıştır. 9 olguda 0.5 mgr/gün, etkinliğin yeterli görülmemesi üzerine 11 olguda 1 mgr/gün, 2 olguda 2 mgr/gün dozunda doksazosin kullanılmıştır. DSD ve rezidü idrar varlığının nedenleri meningomyelozel (12), sakral agenezisi (3), anal atrezi (3) ve non nörojenik nörojenik mesane (4) idi. Hastalara tedavi öncesi ve 6 ay sonrasında ürodinamik inceleme ve rezidü idrar miktarı tayini yapılmıştır. Verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret testi kullanılmış ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

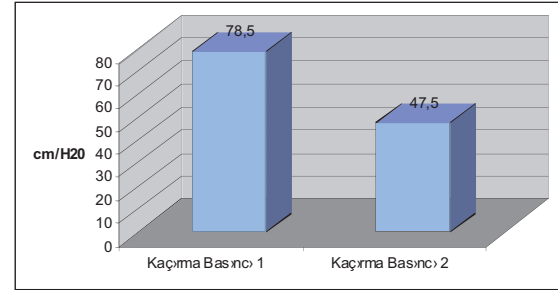
Bulgular

Hastaların tümünde değişik derecelerde taşma inkontinansı mevcut idi. Yedi olguda urgency ve sık idrara çıkma ve 5 olguda da enürezis nokturna mevcut idi. VCUg değerlendirmelerinde 4 olguda VUR saptandı. Ürodinamik olarak 15 olguda DSD + rezidü idrar varlığı saptanırken, 7 olguda bu bulgulara detrusor hiperrefleksisinin eşlik ettiği saptandı. Tüm hastalarda doksazosin tedavisi uygulandı. İlacın etkinliği genellikle 8 hafta civarında başladı. Belirgin etkinlik görülmeyen olgularda doz artırımı yoluna gi-

dildi. Urgency bulguları olan ve ürodinamik olarak detrusor hiperrefleksisi saptanan 7 olguda tedaviye antikolinerjikte ilave edildi. Hastaların inkontinans düzeylerinde 11 olguda tam (% 50), 4 olguda kısmi (% 18) iyileşme olmuştur. Uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla tedavinin 6. ayında ürodinamik inceleme yapılmıştır. Ürodinamik parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Maksimum akım hızında tedavi öncesi ve sonrasında sırasıyla 6.5 ve 10.05 ml/sn. lik, kaçırma basıncında 78.5 ve 47.5 cm/H₂O luk, rezidü idrar miktarında ise 75 ve 23.5 ml. lik ortanca değerler elde edilmiştir (Şekil 1,2,3). Tedavi öncesi ve sonrasındaki bu değerler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p:0.008, 0.001$ ve 0.008).



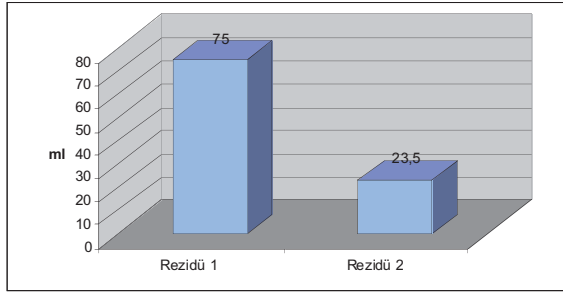
Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası ortanca maksimum idrar akım hızlarının karşılaştırılması. (Qmax: maksimum akım hızı).



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası ortanca kaçırma basınçlarının karşılaştırılması.

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası ürodinamik parametreler (Qmax: maksimum akım hızı).

	Qmax 1	Qmax 2	Kaçırma basıncı 1	Kaçırma basıncı 2	Rezidü idrar 1	Rezidü idrar 2
N	22	22	22	22	22	22
Ortalama	5.7	8.9	79.7	57	72	34.3
Standart sapma	1.72	4.70	22.28	27.83	23.38	29.41
Ortanca	6.5	10	78.5	47.5	75	23.5
Minimum	2.2	2.1	47	32	34	0
Maksimum	8.5	15.2	134	143	120	93



Şekil 3. Tedavi öncesi ve sonrası ortanca işeme sonrası rezidü idrar miktarlarının karşılaştırılması.

Maksimum akım hızında artma 13 olguda, kaçırma basıncında düşme 15 olguda işeme sonrası rezidü idrar miktarında azalma ise 13 olguda görülmüştür. Veziköretoral reflülü olguların ikisinde tedavi sonrasında reflünün kaybolduğu dikkati çekti. İki hastada görülen hafif dereceli hipotansiyon dışında ciddi yan etki gözlenmemiştir.

Tartışma

AAR ler üriner traktusta özellikle mesane boynu ve üretra boyunca yer almaktadır (2). Bu reseptörlerin uyarılması düz kas kasılmasına ve mesane boynu çıkış direncinde artmaya, AAB ise düz kas gevşemesi ve mesane çıkış direncinde düşmeye neden olmaktadır (11). AAB uzun yıllardan beri prostat hipertrofi olgularda başarılı ve güvenli bir şekilde uygulanmaktadır (4). AAB'lerin nörojenik mesaneli olgularda da etkinliği araştırılmıştır. Krane ve Olsson ilk kez nörojenik mesaneli olgularda disfonksiyonel işemenin tedavisinde AAB fenoksibenzaminin etkin olduğuna dikkat çekmiştir (8). Bu çalışmanın ardından benzer etkilerin vurgulandığı erişkin hasta grubuna ait çok sayıda çalışmalar yayınlanmıştır (7,13). Günümüzde AAB etkinliğinin selektif olması nedeniyle terazosin, doksazosin ve daha yeni bir ürün olan tamsulosin daha sık olarak kullanılmaktadır (12). Bu çalışmada kullanılan AAB olan doksazosin ise özellikle hipertansif prostat hipertrofi olgularda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Çocuklarda ilk kez 1975 yılında AAB fenoksibenzaminin nöropatik mesane bozukluğu olan olgularda kullanımı ile fonksiyonel mesane boynu obstrüksiyonunun gerilediği vurgulanmıştır (10). Fonksiyonel mesane boynu obstrüksiyonu olan çocuklarda AAB kullanılması düşüncesi aslında yeni değildir. Pompi-

no ve ark. 1975 yılındaki çalışmalarında meningomyeloselli olgularda yaşın ilerlemesi ile birlikte mesane boynu obstrüksiyonu olasılığının arttığını ve buna bağlı olarak ta renal hasarlanma oranının yükseldiğini saptamışlar ve AAB uygulaması ile renal skar gelişiminin engellenebildiğine dikkat çekmişlerdir (9).

Çalışmamızda "urgency" bulguları olan ve ürodinamik olarak detrusor hiperrefleksisi saptanan 7 olguda tedaviye antikolinerjikte ilave edildi. Bu olgular daha öncede antikolinerjik kullanan ancak tedaviye klinik olarak yanıt alınamayan olgular idi. Hastaların inkontinans düzeylerinde 11 olguda tam (% 50), 4 olguda kısmi (% 18) iyileşme olmuştur. 7 olguda ise taşma inkontinansı kliniği devam etmiştir. İlacın bu seçilmemiş hasta grubundaki inkontinansa % 68 düzeyindeki etkisi literatür verileri ile de paralellik göstermektedir (2,3,5).

Maksimum akım hızında tedavi öncesi ve sonrasında sırasıyla 6.5 ve 10.05 ml/sn. lik, kaçırma basıncında 78.5 ve 47.5 cm/H₂O'luk, rezidü idrar miktarında ise 75 ve 23.5 ml. lik ortanca değerler elde edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasındaki bu değerler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (p:0.008, 0.001 ve 0.008). Bu ürodinamik parametrelerdeki düzelleme de literatür verileri ile paralellik göstermektedir (2,3,5). Bu parametrelerin düzelmesinde doksazosinin mesane boynu ve proksimal üretrada basıncı düşürmesinin ve idrar akımını rahatlatmasının önemli rolü olduğu kanısındayız.

Maksimum akım hızında artma 13 olguda, kaçırma basıncında düşme 15 olguda işeme sonrası rezidü idrar miktarında azalma ise 13 olguda görülmüştür. Çalışmanın değişik hastalık gruplarından farklı sayılarda olgular içermesi ve randomizasyon yapılmamış olması nedeniyle hangi hastalık grubunda ürodinamik parametrelerde düzelleme olmadığı hakkında yorum yapamıyoruz. Bu pilot çalışmamızın ardından ilacın değişik hastalık gruplarındaki etkinliğini araştırmaya yönelik çalışma başlatmayı düşünmekteyiz. Çocuk yaş grubunda nörojenik mesanede, mesane boynu obstrüksiyonunu gidermek için AAB kullanılan çalışmaların hemen hepsinde ilacın kullanımını takiben mesane boşalığında rahatlatma, işeme sonrası rezidü idrar miktarında, üretral profil basıncında ve detrusor basıncında azalma olduğu sonucuna va-

rılmıştır (2,3,5,6,10). Ayrıca hidronefrotik ve VUR lu olgularda da ilacın kullanımını sonucunda spontan düzelmeler olduğu dikkat çekmiştir.

Çocuklarda AAB lerin etkin doz ve kullanım süresinin ne kadar olması gerektiği konusunda fikir birliği olmamakla birlikte önerilen doz aralığı 0.5-2 mgr/gün ve kullanım süresi en az 6 ay civarındadır (2,3). Biz çalışmamızda 0.5 mgr/gün (geceleri yatmadan önce tek doz) dozunu tercih ettik. Klinik olarak yanıt alınamayan 11 olguda 1 mgr/gün, 2 olguda ise 2 mgr/gün dozlarına çıkılmak durumunda kalındı. Tedavi süresince hastaların ilaca uyumu iyi idi. Sadece iki hastada görülen hafif dereceli hipotansiyon dışında ciddi yan etki gözlenmedi. Selektif olmayan AAB'lerin kullanılması ile özellikle postüral hipotansiyon gibi yan etkilere daha fazla rastlanılmaktadır. Ancak doksazosin gibi alfa1 blokerlerin bizim kullandığımız doz aralığında kullanılması ile yan etkiler oldukça seyrek olarak görülmektedir.

Sonuç olarak detrusor sfinkter dissinerjisine bağlı rezidü idrarı olan çocuklarda alfa-adrenerjik bloker Doksazosin' in önemli ölçüde klinik ve ürodinamik olarak gösterilebilen düzelme sağlayan etkin ve yan etkisi az olan bir seçenek olduğu kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Andersson KE: Mode of action of α 1-adrenoceptor antagonists in the treatment of lower urinary tract symptoms. Br J Urol 85(Suppl. 2):12, 2000

2. Austin PF, Homsy YL, Masel JL, et al: Alpha-adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. J Urol 162:1064, 1999
3. Cain MP, Wu SD, Austin PF, et al: Alpha blocker therapy for children with dysfunctional voiding and urinary retention. J Urol 170:1514, 2003
4. Caine M: The present role of alpha-adrenergic blockers in the treatment of benign prostatic hypertrophy. J Urol 136:1, 1986
5. De Voogt HJ and Van Der Sluis C: Preliminary evaluation of alpha-adrenergic blocking agents in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. Dev Med Child Neurol (suppl) 37:82, 1976
6. Harrison NW, Whitfield HN, Williams DI: The place of α -blocking drugs in the treatment of children with neurogenic bladders. Urol Int 32:224, 1977
7. Kakizaki H, Ameda K, Kobayashi S, et al. Urodynamic effects of alpha1-blocker tamsulosin on voiding dysfunction in patients with neurogenic bladder. Int J Urol 10:576, 2003
8. Krane RJ, Olsson CA: Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction. II. Clinical considerations. J Urol 110:653, 1973
9. Pompino HJ, Devens K, Kübler K and Morales W: Longterm results of obstructive neurogenic bladder in children with myelomeningocele. Dev Med Child Neurol (suppl) 37:89, 1976
10. Stockamp K: Treatment with phenoxybenzamine of upper urinary tract complications caused by intravesical obstruction. J Urol 113:128, 1975
11. Sullivan J, Abrams P. Alpha-adrenoceptor antagonists in neurogenic lower urinary tract dysfunction. Urology 53(Suppl. 3A):21, 1999
12. Swierzewski SJ III, Gormley EA, Belville WD, et al: The effect of terazosin on bladder function in the spinal cord injured patient. J Urol 151:951, 1994
13. Yamanishi T, Yasuda K, Sakakibara R, et al. The effectiveness of terazosin, an α 1-blocker, on bladder neck obstruction as assessed by urodynamic hydraulic energy. Br J Urol 85:249, 2000